

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1954-1955 — N° 64

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES

CRYPTOCOCCOSES HUMAINES

A propos d'une observation anatomo-clinique
d'infestation par un « *Torula stricto sensu* »

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 21 décembre 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PAUL-EDMOND BLANC

Externe des Hôpitaux

Diplômé de Médecine du Travail

Né le 14 Décembre 1928, à Lyon (2^e arr^t)



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE
A GERPHAGNON, Directeur

1954

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
CRYPTOCOCCOSES HUMAINES

A propos d'une observation anatomo-clinique
d'infestation par un « *Torula stricto sensu* »

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1954-1955 — N° 64

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
CRYPTOCOCCOSES HUMAINES

A propos d'une observation anatomo-clinique
d'infestation par un « *Torula stricto sensu* »

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 21 décembre 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PAUL-EDMOND BLANC

Externe des Hôpitaux

Diplômé de Médecine du Travail

Né le 14 Décembre 1928, à Lyon (2^e arr^t)



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

A. GERPHAGNON, Directeur

1954

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire.....	M. J. LÉPINE.
Doyen	M. H. HERMANN.
Assesseur	M. J. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIÉRY, CADE, PATEL, FAVRE.
LÉPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER.

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT.
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT.
Clinique chirurgicale A.....	SANTY.
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER.
Clinique ophtalmologique.....	BONNET.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MAYOUX.
Clinique urologique.....	CIBERT.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE.
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME J.
Clinique des maladies infectieuses et Bactériologie.....	SÉDALLIAN.
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.....	GUILLEMINET.
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON.
Clinique obstétricale.....	PICEAUD.
Clinique stomatologique.....	DULOS.
Clinique médicale infantile et Hygiène du premier âge.....	BERNHEIM.
Pharmacie et Pharmacologie.....	X.
Physiologie.....	HERMANN.
Anatomie pathologique.....	MARTIN J.-F.
Physique biologique, radiologique et Physiothérapie.....	PONTHUS (détaché à Beyrouth).
Médecine du Travail.....	BOURRET.
Parasitologie et Pathologie exotique.....	GARIN.
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire.....	ROCHET.
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON.
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	DELORE.
Anatomie.....	GABRIELLE.
Pathologie interne.....	CROIZAT.
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME.
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY.
Histologie.....	NOËL.
Pharmacie galénique et Matière médicale.....	REVOL.
Médecine légale et Déontologie.....	X.
Thérapeutique.....	LEVRAT.
Hygiène.....	SOHIER.
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN.
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND.
Botanique et Cryptogamie.....	NÉTIEN.
Chimie analytique pharmaceutique.....	BADINAND.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON.
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVON.
Physique biologique.....	BERGER.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Parasitologie	MM. COUDERT.
Parasitologie	ROMAN.
Histologie	X.
Bactériologie	BERTOYE A.
Physiologie	CHATONNET.
Physiologie	CIER.
Biochimie médicale.....	CREYSSEL R.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie médicale.....	MM. BRUN.	Orthopédie	MM. MARION Joseph.
Pathologie médicale.....	GIRARD M.	Obstétrique	BROCHIER.
Pathologie médicale.....	GIRARD P.	Obstétrique	MAGNIN.
Pathologie médicale.....	JEUNE.	Obstétrique	MATHIEU J.
Pathologie médicale.....	VACHON.	Anatomie pathologique.....	GUICHARD A.
Pathologie médicale.....	GALY.	Anatomie	LATARJET M.
Pathologie médicale.....	GONIN.	Urologie	PERRIN.
Pathologie chirurgicale.....	BERARD.	Ophtalmologie	PAUPIQUE.
Pathologie chirurgicale.....	DESJACQUES.	Neuro-Chirurgie	LECUIRE.
Pathologie chirurgicale.....	LABRY.	Oto-Rhino-Laryngologie	X.
Pathologie chirurgicale.....	TRILLAT.	Dermato-Syphiligraphie	THIERS.
Pathologie chirurgicale.....	DARGENT.	Médecine légale et Médecine du Travail.....	ROCHE.
Pathologie chirurgicale.....	MANSUY.		
Pathologie chirurgicale.....	GUILLET.		

CHARGES DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

Hygiène	MM. BÉNAZET.
Histologie	DUMONT Louis.
Physique biologique.....	MORET.
Pharmacie et Pharmacologie.....	CIER André.
Chimie organique et Toxicologie.....	PÉRROT Louis.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. WERTHEIMER, président.
MM. P. GIRARD, LECUIRE, COUDERT, membres du jury.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS.

En témoignage de ma profonde gratitude
et ma grande affection.

A MON FRÈRE.

A TOUS LES MIENS.

A MES AMIS.

A NOTRE MAITRE,

MONSIEUR LE DOCTEUR MONNET,

Médecin des Hôpitaux,

qui nous a inspiré ce travail et fourni une importante documentation et aide. Pendant le semestre d'externat passé dans son service, nous avons admiré chaque jour la sûreté de son diagnostic et la rigueur de ses déductions.

Qu'il soit assuré de notre immense gratitude et de notre profond respect.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

MONSIEUR LE DOCTEUR CLAVEL.

MONSIEUR LE DOCTEUR LAGÈZE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. RAVAUT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CIBERT.

Externat provisoire :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DECHAUME.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SÉDALLIAN.

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRUN.

MONSIEUR LE DOCTEUR CLAVEL.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ WERTHEIMER.

MONSIEUR LE DOCTEUR GIGNOUX.

MONSIEUR LE DOCTEUR NAUSSAC.

MONSIEUR LE DOCTEUR MONNET.

A NOS CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR LARBRE.

MONSIEUR LE DOCTEUR DUBOIS.

A NOS CAMARADES D'EXTERNAT.

HISTORIQUE

Parmi les mycoses humaines, la Torulose fait encore figure de parent pauvre. Il semble que la première observation ait été publiée à Dresde par ZENKER, qui rapporta le cas d'un homme mort d'une affection du système nerveux central due à un champignon.

O. BUSSE, en 1894, isola la levure des lésions sous-périostées dans le tibia d'une vieille femme, et l'appela *Saccharomyces hominis*. L'affection devait plus tard se généraliser.

SANFELICE, à la même époque, trouva dans le jus de fruit un champignon analogue et l'appela *Saccharomyces neoformans*.

C'est ce germe que CURTIS, au Tonkin, en 1896, mit en évidence dans le liquide céphalo-rachidien d'un malade atteint de méningo-encéphalite.

Cependant, BUSSE et BUSCHKE, en 1895, décrirent le tableau clinique de ce que nous appelons maintenant la *torulose* nerveuse, et lui donnent le nom de *blastomycose*, en se basant sur le fait que l'agent pathogène produit des bourgeons.

Ce terme longtemps employé pour désigner la maladie est imprécis : les *blastomycoses* comprenant en outre des

affections causées par d'autres parasites, en particulier le *Candida*.

Le terme de *blastomycose européenne* fut jadis employé pour différencier la maladie de celle de Gilchrist, due au *Blastomyces dermatitidis*, et de la maladie de Lutz-Spelore-Alameida, également nommée *blastomycose brésilienne*. Or, l'affection a été décrite dans toutes les parties du Monde.

VON HANSEMANN, en 1905, trouva, au cours d'une autopsie d'un malade mort de méningite, des kystes bourrés de levures au niveau des méninges.

Faisant la même constatation anatomique, STODDART et CUTLER, en 1916, appelèrent le germe trouvé dans la moelle et le cerveau d'un homme : *Torula histolytica*, prenant pour une destruction cellulaire causée par le champignon ce qui n'était que sa propre capsule.

En 1931, FREEMAN et WEIDMAN, réunissaient 43 cas de *torulose* dans la littérature mondiale, cependant qu'à la même époque, REDALLI faisait passer le champignon pathogène dans le genre *Torulopsis*, où LODDER le conserve en 1937, et propose pour lui le nom de *Torulopsis neoformans*.

Ce sont des méningites à *Torula*, que LEVIN en 1937, BINFORD en 1941, VOYLES et BECK en 1946, publient, ainsi que ROGER et POURSIÈRES en France, en 1942.

Le Comité anglais de Mycologie médicale, en 1949, recommande le nom de *Cryptococcus neoformans* pour le parasite incriminé.

C'est donc sous le vocable de *cryptococcose* que sont publiés généralement les cas rapportés ces dernières années.

Ces incertitudes terminologiques pour dénommer une levure, décrite par la majorité des auteurs comme étant le plus souvent non pigmentée et encapsulée, proviennent de ce que ces caractéristiques morphologiques ne permettent pas une classification satisfaisante. Un même aspect peut, en effet, être revêtu selon le milieu par différentes espèces de champignons. Il nous faut donc aborder l'étude mycologique de l'agent pathogène et tout d'abord le placer dans la nomenclature.

Place dans la nomenclature des levures du genre « *Torula* ».

Les champignons lévuriformes se définissent comme présentant dans leur morphologie des blastospores, éléments arrondis, isolés ou en chaînes simples ou ramifiées, se multipliant par bourgeonnement.

Deux séries ont été distinguées par les botanistes, selon que le thalle ou au moins certaines de ses parties à maturité, présente une pigmentation en brun vert fuligineux, ou en reste dépourvu totalement, restant hyalin ou teinté de couleurs claires et vives. La première série, pigmentée, correspond aux *Dématiées*, la seconde aux *Mucédinées*.

De plus, à l'intérieur même de ces deux grandes séries, et dans chacune d'elles, on distingue deux groupes caractérisés par la forme de fructification.

La forme de fructification parfaite est représentée par la formation d'asques à la suite d'un phénomène de conjugaison, dans lequel s'isolent une ou plusieurs ascospores. La présence d'asques caractérise le groupe des levures ascosporées, leur absence caractérise le groupe

hétérogène des Adélomycètes ou champignons imparfaits.

Du fait de l'adaptation à la vie parasitaire, certaines lignées ont pu perdre la propriété de former des asques, ou bien elles n'en produisent que dans certaines conditions spéciales de vie parasitaire ou saprophytique, que ne réalisent pas nos milieux usuels.

Or, par une regrettable confusion, le vocable *Torula* a été, à partir de 1870 (HANSEN), appliqué par certains biologistes indifféremment à diverses levures anascosporees, par opposition aux *Saccharomyces*, terme également étendu de façon impropre à diverses levures ascosporées.

Le genre *Torula*, *sensu stricto*, a été défini par PERSOON en 1796, et cette définition doit être conservée, non seulement en vertu des lois de priorité, qui définissent par convention internationale les lois de la nomenclature, mais également comme s'appliquant à un genre étroitement défini. Nous en rappelons la définition (LANGERON) :

Mycélium cloisonné, ramifié, duveteux, souvent corémié, hyalin au début, puis toruleux et fuligineux. Conidiophores absents ou représentés par de courts rameaux latéraux. Blastospores en bouquets terminaux ou en verticilles naissant à l'apex des articles, au-dessous des cloisons. Les arthrospores sont formés par la désarticulation des éléments toruleux. Espèce type : *Torula herbarum* (PERSOON, 1801).

Parmi les espèces rencontrées dans les affections classées par les cliniciens dans le cadre des toruloses, certaines ont été attribuées au genre *Torula* en vertu de

la confusion que nous venons de signaler. Dans les cas où la description des caractères spécifiques a été suffisamment précisée pour permettre une identification ultérieure, il s'est avéré que la plupart des cas devraient être rattachés à l'espèce *Cryptococcus neoformans* décrite par SANFELICE en 1894.

Cette espèce est d'ailleurs caractérisée par l'absence de coloration de filamentisation, et la présence d'une capsule contenant, dans certaines conditions de culture, une substance de réaction amyloïde.

En l'absence de culture, il faut mentionner que les espèces pathogènes appartenant aux genres plus différenciés de la série des *Dématiées* peuvent dans les lésions donner uniquement des formes arrondies, levuriformes, ne se distinguant du *Cryptococcus* que par leur pigmentation.

CHAPITRE PREMIER

L'AGENT PATHOGÈNE

Il n'est pas dans nos intentions de développer les discussions mycologiques un peu lointaines pour le clinicien, évoquées précédemment.

Celui-ci doit cependant savoir que la *torulose* clinique semble devoir être due généralement au *Cryptococcus neoformans*, série Mucédinée, mais qu'il existe des méningites à *Torula stricto sensu*, germe de la série des Dématiées, réalisant des modalités cliniques identiques, des lésions anatomo-pathologiques semblables.

Le cas que nous allons rapporter aura d'ailleurs l'intérêt de le montrer. Ainsi, une maladie à individualité anatomo-clinique certaine pourrait être engendrée par des champignons levuriformes appartenant à des séries différentes.

Au point de vue morphologique, le *Cryptococcus neoformans* ne présente pas de spores, ni de mycélium, mais possède des bourgeons et une capsule. Il se rencontre dans les tissus sous la forme ronde, de taille extrêmement variable, de 2 à 50 μ de diamètre (en moyenne 6 ou 8 μ), entouré d'une capsule qui, parfois,

est tellement épaissie qu'elle peut atteindre plusieurs fois le diamètre de la cellule.

On voit dans certaines cellules un petit bourgeon rattaché à la cellule mère. Le lien entre la cellule mère et le bourgeon est mince. Le bourgeon produit sa propre capsule. Cette levure se cultive sur tous les milieux usuels à température de la chambre ou à 37° : gélose glucosée par exemple ou milieu de Sabouraud. Les cultures mamelonnées, noires à reflets verdâtres ne donnent jamais de filaments.

En culture, le champignon ne fermente pas les sucres, mais peut les utiliser. Il ne liquéfie pas la gélatine. Sur les cultures penchées, les colonies très muqueuses peuvent couler de haut en bas et former un tas dans le fond. Le parasite se colore bien par les colorants habituels : Gram, hématoxyline-éosine, méthode de Van Gieson.

Par la méthode de Mann à l'érythrosine, bleu de toluidine, qui paraît la meilleure pour l'étudier, HASSIN a signalé la possibilité de spicules émanées de la capsule et qu'il considère comme assez spécifiques ; cependant d'autres auteurs pensent qu'il s'agit d'artéfacts.

Dans les cellules jeunes, les capsules peuvent ne pas être distinctes et ne se colorent qu'à l'encre de Chine ou autres colorations pour capsules.

Cette capsule a été étudiée tout particulièrement par KLIGMAN qui a cherché à provoquer chez l'animal des modifications sériques (anticorps, agglutinine ou précipitine) sans y parvenir d'ailleurs, et par DROUHET et SECRÉTAİN qui ont montré que cette capsule de structure polysaccharide était susceptible d'être dissoute par l'hya-

luronidase et que le pouvoir pathogène paraissait en relation directe avec son épaisseur.

En 1951, O. NEILL et ses collaborateurs ont vu que la capsule gonfle avec le sérum de lapin immunisé, comme dans la relation de NEUFELD. Les anticorps qui produisent cette réaction seraient spécifiques. L'effet de gonflement de la capsule serait parallèle au pouvoir d'agglutination des suspensions d'organismes avec les sérums et au pouvoir de précipitation des antigènes solubles, c'est-à-dire des polysaccharides. Ce pouvoir des sérums peut être inhibé par l'absorption par les polysaccharides purifiés obtenus à partir du parasite.

EVANS et ses collaborateurs classent les souches de *Cryptococcus neoformans* en trois types : A, B, C, en se basant sur l'agglutination, le gonflement de la capsule et la précipitation avec des sérums immunisés.

Le *Torula stricto sensu* est au point de vue morphologique un hyphomycète fuligineux : donc une *dématiée*, nous l'avons vu. De plus, il se reproduit par scissiparité, selon un plan équatorial et non selon un bourgeonnement lobaire. Dans le milieu anormal qu'est l'organisme humain, le comportement et l'aspect d'un être aussi malléable qu'un champignon sont différents de ce qu'ils peuvent être dans une culture en milieu artificiel. Sur l'homme donc, un *Torula* ayant en culture un mycélium ramifié, duveteux, peut prendre l'aspect morphologique du *Cryptococcus* : forme arrondie, capsulée, sans ramifications, avec en plus le caractère pigmenté, fuligineux. L'observation que nous rapportons est précisément une illustration de cette adaptation.

Ainsi, étant donné un milieu, des champignons d'espèces différentes produisent un même type clinique et prennent un aspect voisin. C'est ce que M. LANGERON appelle le principe de la pluralité étiologique.

Le pouvoir pathogène.

Les souris peuvent être facilement infectées par voie péritonéale, intraveineuse ou cérébrale. Ces animaux meurent généralement trois à six semaines après l'inoculation par voie péritonéale d'une émulsion de culture pure dans de l'eau salée, ou du matériel obtenu du malade.

On rencontre dans le péritoine, le foie, la rate, les reins, les poumons et les ganglions lymphatiques, des masses gélatineuses. Il n'existe aucune réaction inflammatoire. Les lésions macroscopiques augmentent avec la durée de la maladie. Dans les cas aigus, il est difficile de voir des levures sur les coupes.

Le rat est moins sensible que la souris, et le lapin, le cobaye sont plus résistants. Pour DURAND, de Tunis, la maladie expérimentale est très nette sur le chien et le singe, mais, pour les auteurs américains, le chien et le chat sont plus ou moins réfractaires.

La maladie humaine. Ordre de fréquence.

Le *Cryptococcus neoformans* et les formes pathogènes des *Torula*, d'aspect voisin, causent une maladie assez rare chez l'homme.

BOWMAN et RITCHEY mentionnent que cinq cas seulement de cryptococcose ont été observés à l'Indiana University Medical Center de 1933 à 1954.

Récemment, CARTON et MOUNT, en 1951, relevaient 220 cas dans la littérature mondiale. Il est particulièrement étonnant de constater que, découverte en Europe, l'affection a été surtout étudiée en Amérique et en Australie ; les cas européens avoisinent la trentaine. En France, rappelons les observations de A. GERMAIN et de A. MORVAN (1938), de Roger POURSIDES (1942), de R. DEBRÉ, LAMY et collaborateurs (1947), de Th. ALAJOUANINE (1953), de LAPORTE et HOUDART (1954).

Selon CARTON et MOUNT, la cryptococcose survient deux fois plus fréquemment chez l'homme que chez la femme, intéresse tous les âges, surtout l'âge moyen.

Habitat du parasite.

Outre l'homme, cette affection se rencontre aussi chez le cheval, le porc, le bœuf et le léopard ; mais il n'a pas été prouvé que l'affection soit transmissible des animaux à l'homme et de l'homme aux animaux.

De plus, les champignons de la même espèce que l'agent pathogène se trouvent facilement dans le règne végétal : fruits, gazon. Ils furent aussi trouvés sur des insectes, dans des nids d'abeilles.

SANFELICE isola en 1894 la première souche de *Cryptococcus* d'un jus de pêche. KLEIN en 1901, CARTER et YOUNG en 1950, l'isolèrent du lait. Les vaches porteuses n'étaient pas malades. EMMONS, en 1951, déclara avoir isolé du sol cinq souches virulentes pour la souris.

En faisant des prélèvements sur 100 personnes en apparence bonne santé, BENHAM et HOPKINS, en 1953, trouvèrent la levure sur les doigts de 49 d'entre elles et

les fèces de 26 ; mais seules étaient pathogènes les souches isolées sur les doigts de 2 personnes seulement et dans les fèces de 3.

La contamination humaine paraît ainsi possible sinon fréquente ; mais le parasite ne se développerait que dans certaines conditions qu'on ne peut encore nettement définir.

La porte d'entrée et la voie de dissémination dans l'organisme.

On ne connaît pas la porte d'entrée de cette affection, et les hypothèses sont plus nombreuses que les faits solides. Elles ont évidemment toutes été tirées de l'observation clinique.

a) La voie respiratoire est considérée comme la plus probable par la plupart des auteurs. On retrouve très fréquemment, soit dans les semaines antérieures au début neurologique, soit simultanément, une affection respiratoire bâtarde de type bronchite ou congestion pulmonaire, pouvant témoigner de la pénétration du germe.

Par ailleurs, la radiologie et la vérification anatomique révèlent la relative fréquence avec laquelle s'associent lésions pulmonaires et nerveuses. Rien ne dit que de minimes lésions pulmonaires n'échappent pas à l'expertise. Or, quoique moins étendues, les lésions pulmonaires peuvent très bien être premières en date.

Expérimentalement, J.-L. WADE et L.-D. STEVENSON, par instillation intranasale à la souris, provoquent chaque fois une rhinite et une fois seulement une lésion

pulmonaire, mais ils n'obtiennent jamais de localisation cérébrale par cette voie.

b) La voie rhino-pharyngée est possible, puisqu'on a pu retrouver des lésions sous-muqueuses avec une muqueuse nasale d'apparence normale. On a trouvé le germe jusque sous la lame criblée de l'ethmoïde ; mais dans ces cas, les méninges de l'encéphale furent toujours trouvées indemnes. Si bien que cette voie d'atteinte cérébrale, pour séduisante qu'elle soit théoriquement, ne peut être tenue pour absolument certaine.

c) La voie cutanée a été discutée dans un petit nombre d'observations. Dans celle de JOHNS et ATTAWAY, la dissémination se serait faite à partir d'une coupure de rasoir au visage. L'observation de DEBRÉ et collaborateurs concerne une lympho-granulomatose maligne. Secondairement, se développa une tumeur mentonnière riche en levures, peu de temps avant l'éclosion d'une méningite à *Torula*. La malade de ALAJOUANINE, HOUDART et DROUHET a présenté deux ans avant les manifestations cliniques d'un torulome de la queue de cheval, un épisode de céphalée, semblant avoir été secondaire à une blessure au pouce, d'évolution anormalement prolongée et proliférante ; mais aucun prélèvement n'ayant été fait au niveau de la plaie cutanée, on ne peut que soupçonner celle-ci d'avoir été la porte d'entrée.

De plus, dans de nombreux cas, on peut aussi bien considérer la lésion cutanée comme une localisation de la septicémie, dont l'existence a été prouvée par WADE et STEVENSON.

d) La voie digestive, et plus exactement rectale, fut évoquée par ALLEN et LOWBER. Ils trouvèrent en effet le

parasite au niveau d'une fistule rectale, qu'ils considèrent comme ayant pu être la porte d'entrée de la méningite à *Cryptococcus*, dont mourut leur malade.

L'incertitude de la porte d'entrée n'est pas corrigée par connaissances plus précises sur la voie d'apport au cerveau. Nous savons que la voie éthmoïdale ne pouvait être affirmée. L'existence de lésions pulmonaires et la connaissance de reproduction expérimentale de l'affection par voie intraveineuse font évidemment penser à un processus embolique, opinion que renforce encore la localisation autour des gaines vasculaires cérébrales. Dans l'observation que nous rapportons, tout le sinus longitudinal était oblitéré par une thrombose veineuse ; une telle thrombose est d'ailleurs retrouvée dans l'observation de GARCIN et collaborateurs, où il s'agissait également d'une torulose à *Torula stricto sensu*.

CHAPITRE II

LES LÉSIONS ANATOMIQUES DÉTERMINÉES

Contrastant avec les ignorances de la voie d'apport, les lésions anatomiques sont parfaitement connues. La maladie peut être localisée à un organe ou s'étendre à plusieurs. Elle est parfois généralisée, touchant les reins, la rate, les surrénales, le foie, la peau, les amygdales, la glande thyroïde, la prostate, les os, les yeux... Mais les localisations électives restent incontestablement le cerveau et les poumons.

Au point de vue pulmonaire, les lésions sont le plus souvent représentées par des nodules parfois gélatineux, parfois d'allure caséuse, plus ou moins conglomérés et pouvant alors se réunir pour former des masses pleines, à bords distincts, ressemblant à une tumeur (torulome), ou encore des abcès avec formation de cavernes par nécrose centrale, si elles sont infectées secondairement.

Les lésions microscopiques pulmonaires n'ont pas été, à notre connaissance, l'objet de description particulière, il s'agit de lésion banale : hépatisation rouge ou bronchopneumonique. On trouve dans les alvéoles d'abondantes cellules de desquamation, quelques cellules géantes et des parasites en plus ou moins grand nombre. Certains

de ceux-ci sont attaqués parfois par des cellules géantes. La lésion s'organise souvent en un granulome imitant un tubercule : avec une couronne de cellules géantes, d'épithélioïdes, de lymphocytes.

Les lésions cérébrales sont l'objet de descriptions extrêmement précises. Il est exceptionnel de les prendre pour des lésions tuberculeuses. Le plus souvent, elles réalisent une méningite diffuse à partir de laquelle se fait une extension dans les espaces péri-vasculaires. Ces espaces se distendent, prenant l'aspect de multiples kystes gélatineux, de consistance mucôide, que les auteurs appellent aussi « myxomateuse » et correspondant sans doute à la coalescence de nombreuses capsules du champignon.

Microscopiquement, l'aspect des méninges est le plus souvent celui d'une leptoméningite chronique, diffuse, non spécifique, avec prolifération de cellules endothéliales et de fibrocytes et une infiltration à lymphocytes et cellules géantes.

Des lésions granulomateuses sont retrouvées ici, caractérisées par des nodules très individualisés de tissu conjonctif fibreux, contenant des cellules rondes, des histiocytes et des cellules géantes. Le parasite peut se trouver dans les cellules géantes, dans les histiocytes ou encore libre.

D'autres fois, les méninges sont uniformément épaissies et collées au cortex cérébral.

Les formations intracérébrales présentent l'aspect classique en bulles de savon ou en eau savonneuse que le microscope montre pleines de levure. La réaction

giale entourant de telles masses est en général discrète ou même nulle.

La moelle épinière et le ganglion de Gasser sont quelquefois atteints.

DROUHET et SEGRÉTAİN ont montré que la faiblesse de la réaction autour des lésions déterminées par le parasite et le degré de phagocytose sont en relation avec la capsule des parasites. On voit, dans les expériences faites avec des souches à colonies lisses (c'est-à-dire à capsule mince) et muqueuses (c'est-à-dire à capsule épaisse) que les parasites à capsule mince sont phagocytés, tandis que ceux à capsule épaisse ne le sont pas. Ceci est en relation avec la quantité de polysaccharides se trouvant dans la capsule.

CHAPITRE III

LES TABLEAUX CLINIQUES DE LA MALADIE

De l'étude anatomo-pathologique que nous venons de faire, il est facile de déduire les tableaux cliniques présentés par la maladie. Le neuro-tropisme du champignon pathogène est manifeste. CARTON et MOUNT, sur 220 cas de torulose, en 1951, signalent 178 localisations au système nerveux central.

Depuis cette date, nous avons retrouvé 24 cas publiés et celui que nous rapportons (cf. tableau).

19 se présentent comme des atteintes du S. N. C. :

— soit sous forme de méningites : 11 cas et observation personnelle ;

— soit sous forme de tumeurs nerveuses :

3 torulomes médullaires ;

3 granulomes cérébraux ;

1 syndrome de la fosse cérébrale postérieure.

2 cas sont des formes généralisées avec manifestations cutanées et nerveuses : SOYSAL (1954), LINELL (1953).

Auteurs	Année	Sexe et âge	Tableau clinique réalisé	Evolution	Diagnostic A. M.	Organes atteints à l'autopsie
CARTON :						
Cas 1.....	1951	Femme, 12 ans	Méningite tuberculeuse.	Mortelle en onze semaines.	Examen du L. C. R.	Non faite.
Cas 2.....	1951	Femme, 56 ans	Tumeur de la queue de cheval.	Ablation. Survie deux ans au moins.	Culture du pus contenu dans le torulome.	
Cas 3.....	1951	Non précisé	Syndrome de la fosse cérébrale postérieure.	Exploration chirurgicale. Mort malgré un traitement I. M., intraventriculaire et I. R. d'actidione.	Biopsie cérébelleuse et examen du L.C.R.	
LEY, JACAS, OLIVEROS	1951	Non précisé	Compression médullaire cervicale.	Ablation chirurgicale.	Examen histologique.	
MALMROS	1951	Homme, 35 ans	Abscès du cerveau.	Ablation. Mort dix jours après.	Culture du pus.	
RAULT	1951	Homme, 30 ans	Méningite lymphocytaire.	Guérison en trois mois. Traitement I. K.	Inoculation du L.C.R.	
WILSON et DURYEA :						
Cas 1.....	1951	Homme, 39 ans	Méningo-encéphalite.	Guérison en deux ans. Traitement presque continu à l'actidione I. V. principalement (40 à 60 mgr.).	Examen du L. C. R.	
Cas 2.....	1951	Homme, 61 ans	Méningite et pneumopathie de la base gauche.	Mortelle en trois mois malgré un traitement pénicillo-streptomycine.	Examen du L. C. R. et de l'expectoration.	Cerveau, poumons
BEESON	1952	Femme, 18 ans	Tumeur cérébrale.	Mortelle en seize ans.	Biopsie cérébrale.	Cerveau, poumons, rein.
BERK	1952	Homme, 30 ans	Masse néoplasique pulmonaire.	Ablation chirurgicale. Survie.	Examen histologique.	
PADBERG	1952	Homme, 28 ans	Hématome sous-dural.	Mortelle en deux mois.	Examen du L. C. R.	Cerveau, poumons, rein, rate.
ROANTRÉE	1952	Homme, 55 ans	Méningite + pneumopathie.	Mortelle en deux mois.	Examen du L. C. R.	Cerveau, méninges.

Auteurs	Année	Sexe et âge	Tableau clinique réalisé	Evolution	Diagnostic A. M.	Organes atteints à l'autopsie
ROBERTSON	1952	Homme, 33 ans	Méningite lymphocytaire.	Guérison en un mois. Traitement pénicilline-streptomycine.	Examen du L. C. R.	
ALAOUANINE	1953	Femme, 53 ans ^e	Syndrome de la queue de cheval.	Ablation d'un torulome.	Examen histologique.	
CHING-TUNG-LIU.	1953	Homme, 30 ans	Tumeur cérébrale.	Ablation d'un granulome. Guérison.		
LÉOPOLD	1953	Femme, 37 ans	Ostéomyélite. Moniliasé pulmonaire à <i>Candida albicans</i> .	Guérison par ponctions et I. K. Sulfadiazine.	Examen du pus.	
LINELL	1953	Homme, 57 ans	Lésions cutanées. Ménin- gite.	Mortelle en neuf mois.	Biopsie. Hémoculture. Examen du liquide de lavage gastrique.	Peau, poumons, reins, cerveau, méninges, ganglions.
SCHPEL	1953		Tumeur pulmonaire.	Ablation. Guérison.		
STJENS	1953	Homme, 40 ans	Méningite.	Mortelle en deux mois.	Examen du L. C. R.	Cerveau, méninges.
VANDEPITTE	1953	Homme, 40 ans	Méningite tuberculeuse.	Mortelle en trois semaines.	Examen du L. C. R.	Cerveau, méninges, poumons.
BOWMAN	1954	Homme, 52 ans	Méningite tuberculeuse.	Mortelle en deux mois.	Uroculture.	Cerveau, méninges, surrenale, prostate.
LAPORTE	1954	Femme, 69 ans	Méningite lymphocytaire.	Mortelle en deux mois.	Non fait.	Cerveau, méninges.
LINDEN	1954	Homme, 47 ans	Pneumopathie après un traitement à l'A.C.T.H.	Guérison en trois mois. Traitement: chlorotétracycline.	Examen de l'expectoration.	
MONNET	1954	Fill ^{le} , 11 mois	Méningo-encéphalite.	Mortelle en deux mois.	Non fait.	Cerveau, méninges, poumons.
SOYSAL	1954	Garçon, 7 ans	Angine. Eruption papulo-nécrotique. Adénopathies.	Mortelle en trois mois.	Biopsie.	Cerveau, méninges, œil, intestins, sur-rénales, foie, rate, ganglions..

3 cas seulement sont des cryptococcoses limitées aux poumons.

1 seul cas d'atteinte osseuse associée à une moniliase pulmonaire.

Ainsi, sur un total de 245 cas (220 + 25), il y a 199 cas de cryptococcose ou torulose du système nerveux central, soit plus de 81 %.

Les cas restants, à peine 19 %, se partagent en localisations diverses pulmonaires avant tout, puis cutanées, sous-cutanées, musculaires, ganglionnaires, osseuses, etc...

La préexistence à l'atteinte nerveuse d'une manifestation pulmonaire, ou sa coexistence, ne peut être évaluée d'une façon correcte. L'épisode pulmonaire peut remonter à plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Il n'a souvent pas été étiqueté d'une façon certaine, n'a pas donné lieu à des examens biologiques ou radiologiques. Coexistant, il peut être si minime que, noyé dans le tableau d'atteinte nerveuse, il n'attire pas l'attention et, par là, n'est souvent pas recherché ni inventorié. Pour LEVIN, il existerait dans le tiers des cas ; pour COX, dans la moitié.

Citons cependant à titre indicatif les chiffres que MOSBERG et ARNOLD rapportèrent en 1950, portant sur 172 cas. Dans 83 de ceux-ci, à l'autopsie, il fut trouvé une atteinte neurologique isolée ; dans 41, une atteinte pulmonaire.

a) La torulose pulmonaire.

Elle ne revêt aucun symptôme particulier pouvant donner l'éveil. Souvent, on ne peut trouver aucune

séméiologie clinique ou radiologique, et souvent la localisation dans les poumons est une trouvaille d'autopsie.

Lorsqu'elle se manifeste cliniquement, l'affection simule une banale bronchite traînante avec toux, expectoration minime et non purulente, et beaucoup plus rarement des signes de pneumonie.

Récemment, en 1952, BERK et GERSTL ont rapporté six cas de torulose limitée aux poumons :

Quatre se sont manifestés comme des pneumopathies bâtardes, avec des images radiographiques diverses : Le malade (33 ans) de HARDAWAY et CRAWFORD présentait une toux tenace et la radiographie montra de multiples nodules aux bases. Le diagnostic fut fait par l'examen direct et la culture des crachats. — Le Mexicain (38 ans) de MOODY était soupçonné d'une tuberculose pulmonaire. Des lésions submiliaires diffuses furent découvertes sur la radiographie, et le diagnostic ne fut fait que par la culture post-mortem du tissu pulmonaire. — Le malade (50 ans) de SHEPPE présentait une angine évoluant depuis quatre mois ; la radiographie montra une infiltration de la base pulmonaire droite, dont la nature mycosique ne fut révélée également que par la culture post-mortem du tissu pulmonaire. — Le sujet de race nègre (24 ans) de GREENING et MENVILLE se plaignait d'un point de côté et présenta une hémoptysie. La radiographie montra des opacités nodulaires confluentes de la base gauche et une hypertrophie ganglionnaire de ce côté. Les lésions évoluèrent vers l'excavation. Un épanchement pleural se produisit et l'examen du liquide révéla la présence de *Torula*. — Les deux autres cas que BERK et GERSTL rapportent évoquèrent dans leur évolu-

tion une tumeur pulmonaire. — Dans l'observation de FROIO et BAILEY, une image tumorale du lobe inférieur du poumon droit fut découverte à l'occasion d'un examen radioscopique systématique (conseil de révision). La tumeur fut enlevée et l'examen histologique de la pièce opératoire révéla sa nature parasitaire. — Le malade de BERK et GERSTL, asthmatique de longue date, présenta un épisode d'allure pneumonique, suivi d'un épanchement pleural avec image radiologique évoquant une tumeur. Là encore, l'examen microscopique de la pièce opératoire montra qu'il s'agissait d'un granulome mycosique.

Ces observations ont le mérite de montrer le polymorphisme clinique de la torulose pulmonaire et la variété des images radiologiques produites.

Ces signes radiologiques ont été spécialement et pour la première fois étudiés par GREENING et MENVILLE. Quoique en veuillent les auteurs, les caractères radiologiques décrits ne sont pas tellement évocateurs.

De petites opacités arrondies en pièce de monnaie, unies ou bilatérales, siégeant à une base de préférence, tendant à la confluence, évoluant vers une fibrose séquellaire, ne sont pas très pathognomoniques. L'aspect de torulome pulmonaire bien délimité est parfois trouvé, mais le diagnostic n'est presque toujours effectué que par l'examen de la pièce opératoire ou d'une biopsie.

L'hypertrophie ganglionnaire est possible, mais il ne fait qu'accroître les incertitudes de diagnostic. Au demeurant, de longue date, nous avons appris en France depuis SERGENT à nous défier de superposer une étiologie à une image radiologique.

Certains points particuliers peuvent être cependant signalés :

— En principe, la guérison, qui n'est pas exceptionnelle, ne s'accompagne pas de calcification séquellaire à la différence d'autres mycoses, l'histoplasmosse par exemple (à peine signalée en France).

— Un argument diagnostique capital est représenté par l'isolement du champignon dans l'expectoration ou dans l'exsudat recueilli à la bronchoscopie.

— Une observation très intéressante de torulose pulmonaire isolée a été publiée par LINDEN et STEFFEN, au cours d'un traitement à l'A. C. T. H. pour un pemphigus banal chez un homme de 47 ans ; on a vu apparaître puis disparaître en deux mois et demi une torulose pulmonaire prouvée à l'examen direct et l'inoculation de l'expectoration. Les auteurs rapportent à l'A. C. T. H. le déclenchement de la mycose.

En fin de compte, le meilleur argument de certitude concernant l'étiologie du syndrome pulmonaire, en dehors des recherches mycologiques, est l'existence d'une torulose nerveuse qu'il nous faut maintenant envisager.

b) La torulose nerveuse.

Plusieurs aspects sont possibles.

— La forme méningo-encéphalitique est la plus fréquente :

Le syndrome méningé d'intensité moyenne s'installe progressivement. De tous les symptômes, la céphalée est de loin le plus précoce, le plus constant et le plus fidèle. Elle est pratiquement toujours retrouvée et constitue parfois même à l'exclusion de tout autre signe la pre-

mière manifestation d'alarme. Son intensité va croissant de façon lente en une, deux, trois semaines. Les vomissements ne manquent jamais, et la raideur de la nuque, le signe de Kernig, confirment toujours très nettement l'existence de ce syndrome méningé. Celui-ci peut évoluer isolément pendant plusieurs semaines. Il en est ainsi pour le cas rapporté dans la thèse de J. RAULT.

— D'autres fois, s'y associent d'emblée des signes d'atteinte encéphalitique. Les troubles psychiques et les troubles du comportement sont alors au premier plan des signes d'atteinte centrale. Les plus fréquents sont les troubles de la mémoire, les troubles de l'affectivité, les modifications du caractère, apathie, indifférence ou au contraire irritabilité, les vertiges, la somnolence.

— Dans d'autres cas plus rares, il s'agit de manifestations délirantes, de formes démentiellles, plus rarement de troubles simulant une paralysie générale. Chez la malade de LAPORTE et collaborateurs, à la trémulation des extrémités, au mouvement de mâchonnement, s'ajoutaient des alternances d'euphorie et de dépression, un certain degré de puérilisme, des réactions affectives inconsiderées.

— De nombreuses observations ne rendent compte d'aucun trouble neurologique en foyer, et l'affection évolue alors comme une méningo-encéphalite d'évolution subaiguë ou chronique, sans signe de localisation et d'aggravation progressive.

— Il n'en est cependant pas toujours ainsi, et deux ordres de signes peuvent s'ajouter aux manifestations cérébro-méningées : les troubles visuels et les signes en foyer.

Les troubles visuels rencontrés sont, comme l'a rappelé G. WEISS en 1948, très nombreux et très variés. Outre la photophobie, qui accompagne habituellement le syndrome méningé, l'atteinte de la troisième paire avec ptosis, diplopie, strabisme externe, la baisse de l'acuité visuelle, l'existence d'un scotome central, voire même l'atrophie optique primitive, ont été signalées. Dans d'autres cas, l'affection se complique d'ophtalmoplégie, d'hémorragies rétinienues, et d'atteinte vestibulaire traduite par un nystagmus. La stase papillaire est fréquemment relevée et fait partie d'un syndrome d'hypertension intracrânienne, sous le masque duquel l'affection peut évoluer de bout en bout.

Les signes en foyer, hémiparésie, monoparésie, aphasie, étaient considérés par la plupart des auteurs comme très rares. VOYLES et BECK, cependant, en 1946, à la suite d'une étude de 108 cas, ont, au contraire, montré leur relative fréquence ; sans doute sont-ils plus tardifs et apparaissent-ils après l'installation du syndrome méningé, mais leur présence ne doit pas être considérée comme exceptionnelle.

— D'autres aspects neurologiques trompeurs peuvent être observés : début brutal par un ictus ou par une crise convulsive, comme dans l'observation de R. DEBRÉ et M. LAMY ; syndrome d'hypertension intracrânienne, sans signe de localisation, observé par MM. ROGER et Y. POURSINES ; syndrome simulant une tumeur cérébrale, ou un abcès du cerveau, ou même syndrome de compression médullaire, ou syndrome de la queue de cheval.

— C'est ainsi que la maladie revêt dans un grand nombre de cas un aspect neuro-chirurgical. CARTON et

MOUNT, en 1951, retrouvent sur 178 localisations au système nerveux central, 42 cas pour lesquels 62 interventions furent pratiquées, se décomposant de la façon suivante :

- 6 pneumo-encéphalographies, 21 ventriculographies ;
- 11 trépanations décompressives ;
- 24 explorations, dont 12 supra-tentoriales, 9 infra-tentoriales, 3 laminectomies.

Ces auteurs rapportent dix cas de localisation médullaire de la cryptococcose qui se sont manifestés par des syndromes de compression de la moelle, ou des racines. Dans tous ces cas, le diagnostic fut fait par l'examen de la pièce opératoire, qui révéla en l'occurrence l'existence d'une infiltration de petits granulomes parasitaires ou de véritables torulomes. Dans un article récent, ALAJOUANINE et collaborateurs ont rapporté une observation de torulome de la queue de cheval, et LEY, JACAS et OLIVERAS, en 1951, ont publié le cas d'un torulome extramédullaire cervical qui fut aussi enlevé chirurgicalement.

— Les observations de granulomes parasitaires intracérébraux, se comportant sur le plan clinique comme des tumeurs, sont plus rares. CARTON et MOUNT en ont rapporté huit cas, découverts à l'intervention ou à la nécropsie :

Granulome pariétal gauche de GASPARD (1929, de 6 cm. de grosseur.

Nodule parasitaire de 3 mm. cérébelleux droit, FREEMAN (1931) ;

Granulome du cortex frontal de la grosseur d'un pois, MOOK et MOORE (1936) ;

Nodule cérébelleux gauche de 3,5 cm., DICKMANN et collaborateurs (1942) ;

Granulomes sur l'hémisphère et l'amygdale cérébelleux droits, SWANSON et SMITT (1944) ;

Kyste parasitaire de l'hippocampe droit et comprimant la corne temporale, COX et TOLHURST (1946) ;

Tumeur de 2 cm. de diamètre du pôle occipital gauche et une autre sur le lobe frontal droit, COX et TOLHURST (1946) ;

Nodule de 5 × 3 cm. de l'hémisphère cérébelleux gauche, HASSIN (1947).

Depuis ce rapport, il a été publié par CHING TUNG LIU, en 1953, un cas de granulome parasitaire calcifié du lobe frontal droit qui fut enlevé.

Il faut signaler que la plupart des cas « neuro-chirurgicaux » s'accompagnent d'un œdème du fond d'œil, et, de ce fait, la ponction lombaire n'est initialement pas faite, ce qui élimine l'examen du L. C. R. et ainsi un des plus sûrs moyens du diagnostic. De plus, lorsque les lésions sont bien limitées sous la forme de granulomes, les levures n'envahissent pas le L. C. R., et ceci explique que dans ces cas, ainsi que le rapportent CARTON et MOUNT, l'examen du L. C. R. ne montre pas de parasites et ne donne pas en culture le développement d'un germe.

c) **La torulose cutanée.**

Les lésions cutanées consistent en nodules solitaires ou confluents, parfois ulcérés. Fréquentes lorsque la maladie est généralisée, elles représentent plus rarement la principale manifestation de la maladie. LINELL rapporte tout récemment un cas de cryptococcose, initialement cutanée seulement et qui se manifesta par de petites tumeurs prédominant à la face, ainsi que par des pustules, rappelant des lésions malignes. Le cas de GANDY, rapporté en 1950, est semblable.

De toutes façons, les lésions cutanées rencontrées au cours de la maladie sont des plus variables : acnéiformes, papuleuses, nodulaires, elles peuvent être encore des ulcérations ou des granulomes superficiels. Parfois même, elles rappellent des manifestations d'iodisme ou d'intoxication par le bromure. Pour LINELL, elles siègeraient à la face dans la moitié des cas et, pour le tiers de ceux-ci, seraient acnéiformes.

d) Certaines localisations particulières sont possibles. Selon MOSBERG, JONES, en 1927, a rapporté un cas où la maladie était localisée au rhino-pharynx. KOHLMAYER et KREITNER ont publié un cas de torulose mammaire. Selon SOYSAL et collaborateurs, RAWSON a observé un cas de maladie d'Addison due à une cryptococcose surrénalienne.

L'os peut être seul atteint : JESSE, en 1947, rapporte le premier cas de torulose osseuse ; il s'agissait d'une ostéite pubienne. Cette atteinte a été particulièrement étudiée par COLLINS en 1950, par WIERER en 1951. Il s'agit

de lésions ostéolytiques disséminées, discrètes, pouvant simuler un cancer secondaire des os ; et ainsi que le fait remarquer COLLINS, le caractère purement destructif, l'absence de réaction périostée, les modifications très lentes de ces lésions, même disséminées, constituent d'excellents éléments d'orientation.

Il a été aussi décrit des lésions limitées aux muscles spinaux, à la langue, aux tissus sous-cutanés et même à la région pelvienne et inguinale. Mais il faut faire la part de ce qui est une manifestation de la véritable septicémie qu'est tôt ou tard la maladie.

Devant des lésions aussi variables dans leurs sièges et leurs natures, le clinicien peut être dérouté, la cryptococcose ou la torulose pouvant revêtir des aspects moins caractéristiques que ceux revêtus par l'atteinte nerveuse ou pulmonaire.

Avant d'aborder les éléments du diagnostic de la maladie, il nous faut signaler un point qui nous a paru d'un extrême intérêt, au moins nosologique. C'est celui des relations possibles entre l'affection et la maladie de Hodgkin.

CHAPITRE IV

COEXISTENCE DE LA MALADIE DE HODGKIN ET DE LA TORULOSE

L'association de ces deux maladies se relève avec une fréquence non négligeable : 10 % pour LANGERON, chiffre qui nous paraît un peu élevé.

En 1931, FREEMAN, sur 44 cas de torulose, trouve deux associations avec la maladie de Hodgkin, à savoir le cas de FREEMAN et WEIDMAN et celui de SMITH et CRAWFORD.

FITCHETT et WEIDMAN, en 1934, rapportent un nouveau cas d'association, et la même année, MALLORY en cite 12.

Depuis cette date, de nombreux cas de coexistence de la lymphogranulomatose maligne et de la torulose ont été rapportés par OWEN (1940), WADE et STEVENSON (1941), WARWI et RAWSON (1942), BURGER et MORTON (1944).

TINNEY et SMITH, en 1944, rapportent un cas de maladie de Hodgkin évoluant depuis cinq ans, chez un jeune homme de 23 ans, et dont l'autopsie révéla une torulose généralisée.

COHEN, en 1944, trouve le parasite à la culture du L. C. R. et des urines de son malade atteint de maladie de Hodgkin. COX et TOLHURST, en 1946, envisagent la

possibilité de Hodgkin concomitant dans le septième cas qu'ils rapportent, concernant un homme atteint de cryptococcose. Le cas de DEBRÉ et collaborateurs (1946) concerne un enfant atteint de maladie de Hodgkin depuis plusieurs années et sur laquelle se greffa, à la période terminale, une torulose cutanée, méningo-encéphalitique, splénique, hépatique et pulmonaire, trouvée à l'autopsie de leur malade et affirmée ante-mortem, par l'examen du L. C. R., en ce qui concerne l'atteinte nerveuse.

Le malade (42 ans) de TORREY (1947) présentait une maladie de Hodgkin et un épithélioma cutané. La biopsie de ce dernier montra la coexistence d'une torulose cutanée.

GENDEL, ENDE et WORMAN, en 1950, relèvent 14 cas d'association de la lymphogranulomatose maligne et de la torulose. Il semble donc bien, si on évalue à environ 200 les cas de torulose publiés, que le pourcentage de 10 % d'association des deux maladies, cité par LANGERON, soit un peu élevé.

De toute façon, cette association se relève avec une fréquence troublante et motiva diverses interprétations.

Pour SMITH et CRAWFORD, le *Torulopsis hominis* peut être l'agent du Hodgkin ou tout au moins provoque une réaction du système réticulo-endothélial de type hodkien. Examinant à nouveau au microscope le matériel de biopsie qui avait permis de porter le diagnostic de Hodgkin, chez un malade mort peu après les signes d'apparition d'une torulose à prédominance méningée, ces auteurs trouvèrent des *Torula* sur les coupes.

La simultanéité de la torulose et de la réaction ganglionnaire hodgkinienne est leur argument fondamental.

C'est dans le même esprit que l'observation de OWEN paraît en 1940, sous le titre : « Torulose généralisée simulant la maladie de Hodgkin ».

En 1941, J.-B. SCRIVER rapporte un cas de torulose à début ganglionnaire, chez un enfant de 3 ans.

R.-F. BURGER et L.-B. MORTON, sans pouvoir d'ailleurs prouver formellement l'existence de *Torula* sur leur première biopsie de ganglion, avancent cependant que la torulose peut réaliser un tableau clinique et anatomique superposable à celui de la maladie de Hodgkin.

Pour DEBRÉ, LAMY et collaborateurs, la maladie de Hodgkin ne fait que favoriser le développement de la torulose. Dans le cas qu'ils rapportent, la torulose fut nettement secondaire à la maladie de Hodgkin. L'examen attentif n'a pas permis de retrouver le *Torula* sur les coupes de biopsie ganglionnaire, faites au début de la lymphogranulomatose maligne. De plus, la rate, à l'autopsie, montrait nettement la coexistence de lésions dues au *Torulopsis* et de foyers hodgkiniens. Enfin, leur expérimentation sur l'animal n'a jamais permis de provoquer, avec la levure, des lésions de type hodgkinien. Ils admettent que l'envahissement de l'organisme par les *Torula* constitue un phénomène secondaire, favorisé par la destruction des barrages ganglionnaires. Ils rapprochent ce fait de la tuberculisation secondaire pour eux du ganglion hodgkinien ou cancéreux.

L'association tuberculose et Hodgkin constitue, à plus d'un point, un parallèle intéressant à rappeler. Là aussi, il fut défendu que le B. K. pourrait jouer un rôle dans l'éclosion de la maladie de Hodgkin. MM. DUFOURT et BRUN ont fait justice de ces assertions, montrant qu'il

n'était pas extraordinaire de trouver des bacilles tuberculeux dans des ganglions hodgkiniens, parce que les ganglions sont eux-mêmes normalement repères de germes. Ainsi, par ailleurs, s'explique que des affections atteignant le système ganglionnaire (lymphogranulomatose et aussi leucémie) favorisent la sortie des germes et parasites qui peuvent y être emmurés, et qui comportent aussi bien le *Cryptococcus*, le B. K. ou certains anaérobies (PRÉVOST).

Ainsi, l'hypothèse que la levure pathogène de la cryptococcose ou de la torulose n'est qu'un germe de sortie, au cours de la maladie de Hodgkin, s'appuie sur de solides arguments. Cependant, KLIGMAN et WEIDMAN sont parvenus à provoquer par l'injection d'extrait capsulaire de *Cryptococcus*, une réaction du système lymphatique, ressemblant étrangement à la lymphogranulomatose maligne, et, pour de nombreux mycologues, il ne fait aucun doute que la maladie de Hodgkin pourrait fort bien être, dans un certain nombre de cas, causée par un champignon. Dans un ordre d'idée similaire, les auteurs allemands n'admettent-ils pas l'étiologie tuberculeuse de la maladie de Besnier-Bœck-Schauman ? Il est vrai qu'alors d'autres arguments peuvent être avancés.

Nous nous garderons bien de prendre position dans un tel débat, et dans l'incertitude, on ne peut que souhaiter la naissance d'un agent thérapeutique susceptible de guérir la torulose et, par là, de prouver la réalité encore hypothétique de sa forme pseudo-hodgkinienne. Mais, jusqu'à plus ample informé, il paraît plus logique de considérer la torulose comme une complication possible de la maladie de Hodgkin.

Autres associations.

Si la maladie de Hodgkin est la maladie la plus fréquemment associée à la torulose, cette dernière peut aussi coexister avec d'autres affections : signalons l'association avec une moniliase à *Candida albicans*, pulmonaire et cérébrale, dans le cas rapporté par MOSBERG, dont le malade présentait, en outre, une lymphadénie chronique cervicale, vérifiée par une biopsie ganglionnaire. MIDER et collaborateurs, en 1947, rapportèrent l'infection concomitante nerveuse et ganglionnaire, par le *Cryptococcus* et l'*Histoplasma capsulatum*.

Nous avons déjà vu que d'autres associations sont possibles : à la leucémie lymphoïde (MACGRUDER, 1939), au diabète, à la grossesse (TIMERMAN, 1936), à l'endocardite maligne d'Osler, à la pyélonéphrite, à l'encéphalite (BURTON, 1941), à l'insuffisance rénale (RAWSON). VOYLES et BECK ont même publié l'association à une silico-tuberculose.

CHAPITRE V

LES ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC

La période d'incubation de la maladie n'est pas connue.

Le début est rarement brutal, comme dans l'observation de DEBRÉ et LAMY, où il se fit par une crise convulsive. Les signes de l'atteinte du système nerveux central se constituent progressivement. Un épisode pulmonaire antérieur est fréquemment retrouvé et peut constituer une manifestation de la porte d'entrée.

Au point de vue clinique, l'évolution est le plus souvent progressive ; l'affection comporte au premier plan une séméiologie méningée, avec troubles encéphalitiques et psychiques. D'autres malades se présentent, comme porteurs d'une hypertension intracrânienne. Suivant les circonstances d'apparition et les signes d'accompagnement, l'on soupçonne un abcès, une néoformation, une hydrocéphalie.

Quelquefois, les symptômes évoluent d'une façon périodique, étalés sur des mois, voire des années, avec des rémissions et même d'apparentes guérisons.

Devant ces multiples aspects, le diagnostic de certi-

tude ne peut être apporté que par des examens biologiques. Trois sont essentiels :

a) La ponction lombaire ramène un liquide hyperendu, clair d'abord, puis devenant trouble et xanthochromique en cours d'évolution. La réaction cellulaire est modérée : 200, 800 éléments, à prédominance lymphocytaire. L'albumine est toujours augmentée au-dessus de 0 gr. 40, pouvant atteindre des taux considérables, notamment dans les formes spinales. Le sucre serait légèrement abaissé pour les auteurs américains. Les chlorures sont, pour GLOBUS et collaborateurs, moins abaissés que dans la méningite tuberculeuse. La courbe du benjoin colloïdal est tantôt normale, tantôt de type méningé. Donc, rien de bien caractéristique au premier abord. Cependant, le diagnostic pourrait dans une certaine mesure être pressenti devant la négativité de la recherche du B. K. dans le liquide. Il est affirmé par la découverte des levures dans le L. C. R. Encore, faut-il demander leur recherche dans le culot de centrifugation au besoin.

En effet, il n'est que de colorer une lame de L. C. R. avec une goutte d'encre de Chine, et l'on voit au microscope de nombreux éléments sphériques, apparaissant en clair sur fond noir : leur taille moyenne, 8-10 μ , rend compte de la confusion possible et fréquente avec des éléments sanguins, les globules rouges en particulier, qu'on peut éliminer par l'adjonction d'acide acétique. L'examen rapide du L. C. R., sa culture et l'épreuve de pathogénicité de la levure rejettent l'hypothèse d'une contamination.

b) La culture donne une réponse en quarante-huit

heures. Elle permettra une classification plus précise du champignon et est possible en aérobie, à la température du laboratoire. Rappelons que le milieu électif est celui de SABOURAUD.

c) L'inoculation à l'animal de choix, la souris ou le rat, représente le test biologique le plus précieux. Elle se fait par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale et provoque la mort en six à dix-huit jours. L'examen montre alors une atteinte du système nerveux central, toujours associée à une atteinte des viscères (WADE, STEVENSON).

Au delà de six semaines de survie, l'inoculation doit être considérée comme négative. L'inoculation intracérébrale est plus sensible. L'animal devient léthargique, puis meurt en cinq, six jours.

A côté de ces trois moyens principaux, les autres sont de moindre intérêt :

— L'hémogramme est sans perturbation notable, ce qui, du moins, a le mérite d'écarter une hypothèse de suppuration.

— Les cultures de sang et d'urine peuvent donner lieu à la pousse de la levure, mais en ce cas la maladie est généralisée et ces résultats ne viennent généralement que confirmer ceux obtenus à partir du L. C. R.

— La biopsie permet souvent le diagnostic, lorsqu'il s'agit de lésions localisées, cutanées, de granulomes pulmonaires ou nerveux, torulome cérébelleux ou rachidien. La biopsie sur des méninges pathologiques, faite au cours d'une trépanation exploratrice, rectifie souvent le diagnostic des neuro-chirurgiens qui recherchaient initialement une tumeur ou un hématome.

Lorsqu'il existe une participation pulmonaire, nous

savons que la culture et l'inoculation de crachats peuvent révéler la présence d'un agent pathogène. Il n'y a pas de réaction cutanée nettement codifiée. DURAND, de Tunis, employa cependant une émulsion de 500.000.000 par centimètre cube de *Cryptococcus* tués à 60°, pour faire une cuti-réaction qui se révéla positive à + + + sur son malade (RAULT).

GOLDBERG trouva dans le sérum de son malade une réaction de déviation de complément positive pour le *Cryptococcus neoformans*, et NEILL et ses collaborateurs disent avoir obtenu un sérum donnant la réaction de déviation du complément et de précipitation, avec le sérum de lapin sensibilisé (SOYSAL).

Lorsque ce sérum est mélangé au polysaccharide purifié de la capsule, il perd sa capacité de donner une réaction avec le liquide du malade.

Rappelons, en terminant cette étude des moyens biologiques du diagnostic, qu'il ne suffit pas d'obtenir des levures à partir de lésions cutanées et des crachats en particulier, pour affirmer la maladie, mais qu'il faut encore éliminer les champignons saprophytes et donc prouver, par des expériences sur les animaux, la pathogénicité.

Quoi qu'il en soit, la découverte des levures, au demeurant facile, permet un diagnostic rapide et antemortem, à condition qu'on se donne la peine de les rechercher. Dans le rapport de VOYLES et BECK (1946), 65 % des cas ont été reconnus du vivant du malade, sur un total de 108 observations. Ce pourcentage s'est élevé à mesure que la maladie fut mieux connue, et depuis 1946, sur 72 atteintes nerveuses retrouvées, 59 cas furent

diagnostiqués avant la mort, soit plus de 80 %. CARTON et MOUNT, en une revue récente de 179 cas d'atteinte du S. N. C., trouvent un pourcentage de 79 % de diagnostics ante-mortem. Le moyen le plus sûr du diagnostic reste l'examen du L. C. R. ; ce dernier est trouvé modifié et donne lieu à la pousse du champignon dans presque 80 % des cas d'atteinte nerveuse et dans presque les deux tiers des observations englobant les lésions nerveuses et extra-nerveuses. De sorte que, même quand le tableau clinique semble se localiser uniquement hors du S. N. C., bien souvent la ponction lombaire montre qu'il n'en est rien. Ce n'est d'ailleurs pas le seul intérêt de la ponction lombaire. Elle permet, en effet, d'isoler le champignon et de rechercher sa sensibilité vis-à-vis des divers antibiotiques ou autres médicaments.

CHAPITRE VI

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

1° Le plus souvent, l'affection se traduira sous la forme d'une méningo-encéphalite, d'évolution subaiguë, comportant essentiellement des troubles psychiques, parfois des symptômes en foyer et des altérations du L. C. R. avec lymphocytose et hyperalbuminose.

Le diagnostic est facile d'avec les méningites qualifiées de lymphocytaires, non tuberculeuses, puisque ces dernières sont d'évolution aiguë et aboutissent rapidement à la rétrocession.

Il est plus difficile d'avec une méningite tuberculeuse, et l'association d'une localisation pulmonaire représente une cause d'erreur supplémentaire. Chez le jeune enfant, la négativité persistante des tests tuberculiniques met assez rapidement sur la voie. Chez le grand enfant ou l'adulte, ceux-ci peuvent être positifs depuis une date indéterminée. La négativité des recherches pour mettre le B. K. en évidence représente un excellent argument, mais la réponse en est inévitablement tardive, et même en cas de méningite tuberculeuse authentique peut n'être pas formelle. En réalité, dans ces cas atypiques de

méningites d'évolution subaiguë, ne faisant pas rapidement leurs preuves, il faut penser à la possibilité d'une cryptococcose méningée et en demander la recherche orientée.

2° Lorsqu'est réalisé un tableau d'hypertension intracranienne, le diagnostic se pose essentiellement avec un abcès, une tumeur ou toute autre néoformation cérébrale. Volontiers, coexisteront des altérations du L. C. R. avec présence à son intérieur du parasite. Malheureusement, la présence d'une H. I. C. authentifiée par des signes papillaires empêche la pratique de la P. L., et bien souvent le diagnostic n'a été porté qu'après intervention neuro-chirurgicale comportant biopsie des méninges ou de la formation tumorale enlevée.

3° En présence d'un tableau pulmonaire, on évoque essentiellement une tuberculose ou un cancer. Là encore, le diagnostic ne peut être effectué que par des recherches mycologiques portant sur les produits d'expectoration ou sur la pièce opératoire.

4° Les lésions cutanées peuvent tout simuler : autres mycoses, leucoses, etc..., mais il est alors facile de réaliser une biopsie.

CHAPITRE VII

L'AVENIR DE L'AFFECTION

Il est en principe très sombre. En dehors des cas de lésions localisées : torulomes nerveux, pulmonaires et cutanés, susceptibles de l'ablation chirurgicale, la mort est en général fatale, soit rapidement dans les six mois suivant le début, soit au bout d'une évolution chronique de trois à quatre ans. Les signes encéphalitiques s'aggravent, le coma survient. L'affection se généralise alors souvent à tout l'organisme.

Selon CARTON et MOUNT, sur 178 atteintes du système nerveux central, il y eut 86 % de morts en moins d'un an ; 70 % dans les trois mois après le début clinique.

Il est cependant des faits indiscutables de survie prolongée chez des malades où le diagnostic a été assuré par des examens biologiques et où des traitements furent appliqués de façon soutenue.

Des laps de temps au bout desquels les malades étaient encore en vie ont été rapportés portant sur des années : LEVIN, cinq ans et demi ; CUDMORE et LISA, quatre ans ; GREENING, quatre ans ; VOYLES, sept ans ; MARSHALL et TEED, huit ans ; REILLY, neuf ans ; BEESON, seize ans. Ces

deux derniers cas sont caractéristiques dans leur évolution, et nous allons les rappeler brièvement.

L'affection de la malade de REILLY débuta en 1937 par un syndrome méningé et une pneumopathie qui se compliqua d'un empyème interlobaire. Ce dernier motiva une exploration chirurgicale. Une fistule post-opératoire subsista ; elle ne devait se tarir qu'en 1946. Le syndrome d'H. I. C. s'aggravant, une trépanation frontale droite fut pratiquée en février 1938 ; elle ne permit pas de déceler une néoformation. La malade présenta ensuite une succession de rémission et d'aggravation. Le diagnostic ne fut fait qu'en avril 1938 par une culture du L. C. R. et du pus de la fistule thoracique.

Jusqu'en 1946, chaque année, la malade fait deux ou trois séjours à l'hôpital pour une aggravation transitoire de sa méningo-encéphalite. En dépit des traitements divers : sulfamides des plus variées, or colloïdal, etc..., elle quitte l'hôpital en mai 1946, non améliorée, aveugle, avec un électro-encéphalogramme montrant des signes de souffrance fronto-temporaux bilatéraux.

La méningite cryptococcique de la malade de BEESON dura seize ans. Il semble que ce soit la plus longue évolution connue.

L'affection débuta en 1935, alors que la malade était âgée de 18 ans, par un syndrome méningé encore discret. Devant sa persistance, une ventriculographie fut faite. Il se produisit une amélioration en janvier 1936. Elle dura jusqu'en 1941, permettant à la malade de mener une vie normale. En 1941, rechute, et amélioration partielle en 1942, sans qu'un traitement spécifique ait été institué. Le diagnostic ne fut fait qu'en décembre 1942

par la culture du L. C. R. et son inoculation. Durant neuf ans, la malade fut suivie régulièrement et, malgré des signes méningo-encéphalitiques discrets, vécut une existence presque normale.

En 1943, aggravation des signes méningés et apparition de signes pulmonaires avec une expectoration riche en levures. Un traitement à l'iodure de potassium améliora la malade et fit disparaître les images pulmonaires en septembre 1943. Cette guérison apparente dura jusqu'en juin 1947, époque à laquelle réapparaissent les signes méningés. Finalement, après quelques épisodes de rémissions, la malade meurt en mars 1951 dans un tableau d'atteinte méningo-encéphalitique important.

On pourrait, à lire ces observations de longue survie, envisager avec plus d'optimisme le pronostic des formes traitées. En fait, les auteurs font les plus grandes réserves sur leur interprétation, et MARSHALL et TEED font remarquer en particulier qu'on ne saurait attribuer à coup sûr leur heureux résultat à la thérapeutique.

VOYLES et BECK insistent sur le cap de six mois, au delà duquel ils pensent que s'établit une sorte d'immunité imparfaite.

Selon LAPORTE, deux ordres de faits incitent à penser que ces évolutions prolongées sont le fait de la maladie elle-même. Un premier élément est la constatation par STEVENSON à l'autopsie de trois sujets morts, l'un d'infarctus du myocarde, l'autre d'accidents vasculaires cérébraux, la troisième de cancer de la vésicule biliaire, de lésions cérébrales solitaires renfermant le *Cryptococcus neoformans*. Ces vésicules étaient entourées d'une capsule fibreuse indiquant, semble-t-il une stabilisation de

lésions vraisemblablement anciennes. Il est donc permis de penser que le déroulement de la maladie connaît des rémissions peut-être très prolongées.

Un deuxième groupe de faits est constitué par une série d'arguments expérimentaux qui attestent de l'inefficacité *in vitro* de la chimiothérapie et des antibiotiques. L'association iodure de potassium - pénicilline, ou sulfadiazine - pénicilline, n'apporte aucun bénéfice, non plus d'ailleurs que les antibiotiques usuels : bacitracine, polymyxine, chloramphénicol.

CHAPITRE VIII

MÉNINGO-ENCÉPHALITE A "TORULA" CHEZ UN NOURRISSON

RÉSUMÉ. — L... Joëlle, 11 mois (observation n° 1.675). Pas d'antécédents particuliers. Début brutal par manifestations convulsives, puis installation d'un état de torpeur. Importantes modifications cyto-chimiques du L. C. R. Amélioration liquidienne et thermique par le traitement antibiotique (pénicilline-streptomycine). Décès en dénutrition. Vérification : phlébite du sinus longitudinal supérieur. Arachnoïdite de grande épaisseur, fronto-temporale. Importantes lésions du cortex cérébral avec cavités alvéolaires. Infiltration mycotique par des éléments du type « Torula ».

Ce cas a été observé dans le service de M. le D^r MONNET, à l'Hôpital Debrousse, à Lyon.

L... Joëlle, née le 8 février 1953 (obs. n° 1.675), est adressée le 8 janvier 1954, à l'âge de 11 mois, dans le service, par le D^r DANIC, pour crises convulsives répétées post-encéphaliques.

L'affection actuelle a débuté quarante et un jours auparavant, aux alentours du 1^{er} décembre 1953. Aucun antécédent particulier à signaler. L'enfant a un frère et une sœur de 6 et 5 ans, en bonne santé. Son développement avait été jusque-là sensiblement normal.

Le 29 décembre 1953, l'enfant présente en l'espace de vingt-quatre heures trois crises convulsives généralisées à

prédominance droite, durant respectivement une demi-heure, trois-quarts d'heure et une heure et demie. Parallèlement, la température s'élève aux alentours de 39°5, 40°.

L'enfant est traitée par l'administration de barbituriques et par pénicilline-streptomycine. Les crises convulsives s'arrêtent, mais l'enfant reste comateuse et hyperthermique.

Hospitalisée à cette époque à l'Hôpital de Saint-Chamond, elle présente toujours une température élevée aux alentours de 40°, le coma persiste, une névrite optique aurait été observée le 13 décembre. Sous l'influence d'un traitement chloromycétiné, la température revient aux alentours de 37°5, 38° après quatre jours du médicament à la dose de 1 gr. par jour et douze jours à 0 gr. 50. Le 12 décembre, un examen du fond d'œil montre l'absence d'œdème, mais une papille blanchâtre. Rien à signaler dans les urines, la percuti-réaction tuberculinique est négative. On ne sait si à cette époque une ponction lombaire fut pratiquée.

L'état comateux persistant, l'enfant est montrée le 6 janvier 1954 au Prof. agrégé P.-F. GIRARD, qui émet l'hypothèse d'une phlébite cérébrale et l'adresse pour traitement antibiotique et anticoagulant au D^r MONNET.

A l'entrée dans le service, le 8 janvier 1954, l'enfant est sensiblement apyrétique, son poids de 7 kg. 100, et reste comateuse et subconvulsivante ; les réflexes tendineux sont vifs, avec achilléen droit polycinétique, au moins de façon intermittente ; il n'y a pas de paralysie des membres, mais peut-être une paralysie faciale droite. Rien à signaler dans les urines, les tympanes sont normaux (D^r PERSILLON) ; le fond d'œil est normal (D^r ETIENNE). L. C. R. : 21 éléments blancs ; sucre : 0 gr. 76 ; albumine : 1 gr. Un cobaye inoculé avec ce liquide par voie intrapéritonéale ne montrera rien de particulier à l'autopsie trois mois plus tard. Les cuti-réactions tuberculinales et même une intradermo-réaction restèrent négatives. La sérologie sanguine : Bordet-Wassermann, Kahn, Meinicke, est négative. Les radiographies pulmonaires, de même que celles du crâne, sont normales. Un tracé électro-encéphalographique est pris par le D^r FOURNET, dans de très mauvaises conditions parce que l'enfant bouge et geint. Les lambeaux utilisables montrent un tracé très plat,

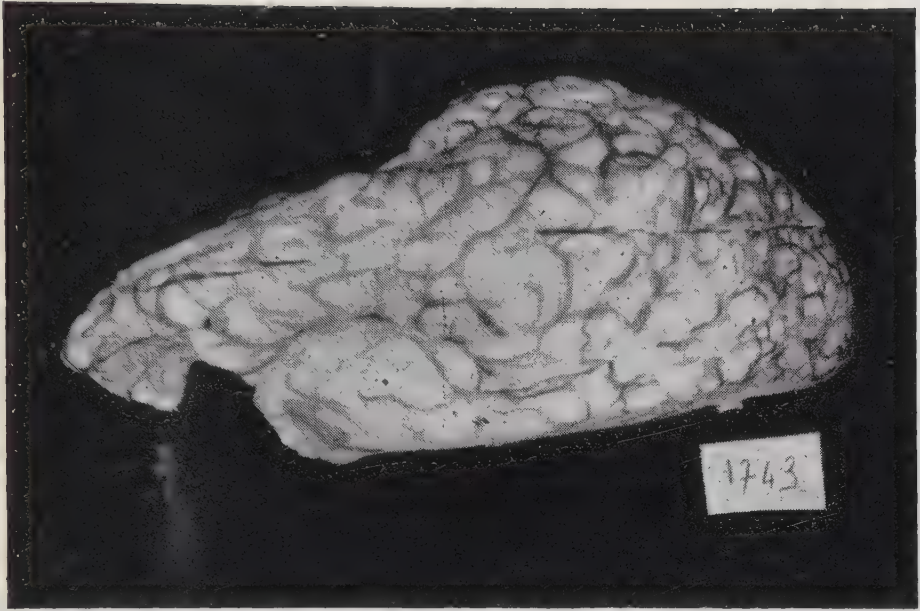


PHOTO 1. — Hémisphère cérébral gauche, vue de profil. Atrophie en casquette de tout le lobe frontal sur lequel on remarque la disparition presque complète des vaisseaux superficiels.

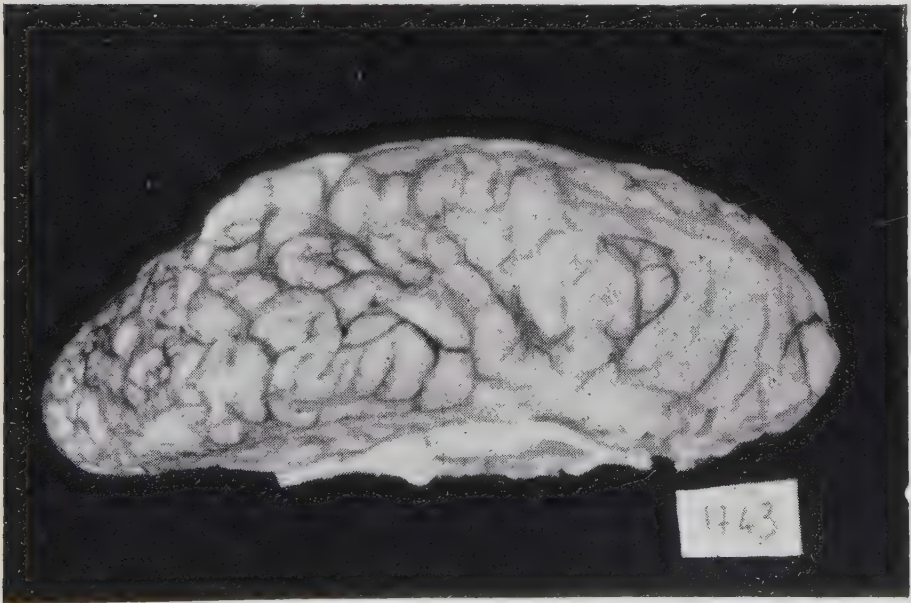


PHOTO 2. — Vue supérieure de l'hémisphère cérébral gauche. Mêmes constatations que sur l'image précédente.

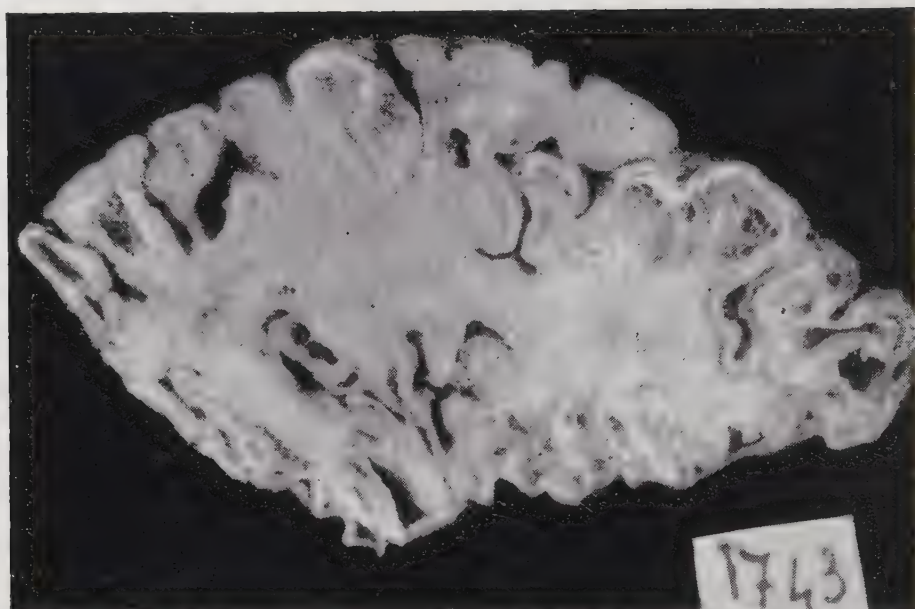


PHOTO 3. — Coupe sagittale du lobe frontal.
L'aspect en « bulles de savon » du parenchyme cortical est net.

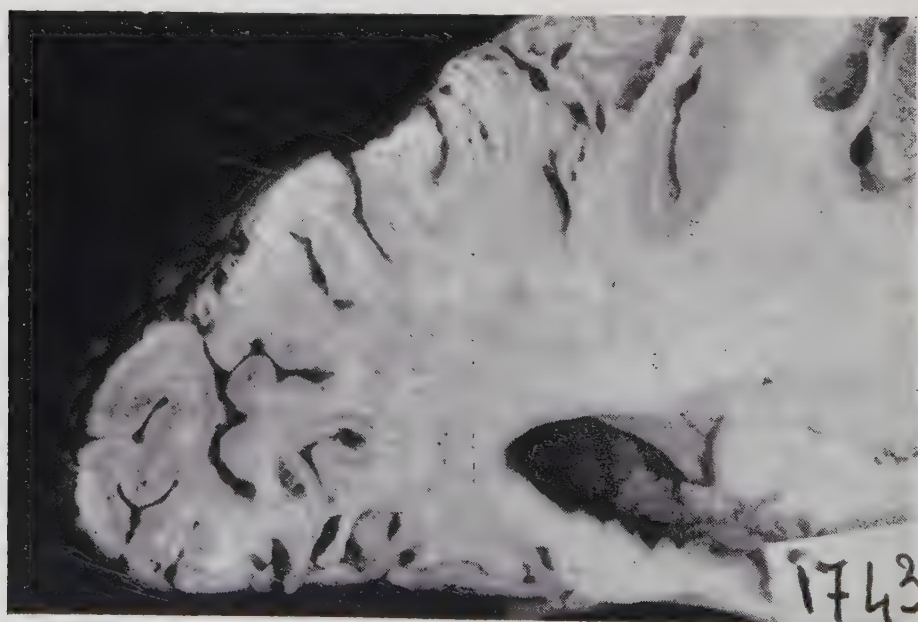


PHOTO 4. — Lobe occipital, coupe horizontale. Les lésions, quoique nettes, sont moins importantes que sur le lobe frontal.

infra-volté, formé d'ondes lentes à un ou deux centièmes de seconde. La stimulation lumineuse intermittente est sans effet. En conclusion, les rares fragments interprétables permettent de penser à un état de souffrance diffuse très important.

Le 9 janvier 1954, le D^r MONNET note :

« Compte tenu des profondes modifications cyto-chimiques du L. C. R. et de l'absence de signes en foyer, cliniques et électro-encéphalographiques, quelques doutes sont émis en ce qui concerne le diagnostic de phlébite cérébrale, et l'on pense plutôt à une méningo-encéphalite d'origine indéterminée. Certaines explorations sont entreprises dans le but de mettre en évidence une mycose » :

L'examen du culot de centrifugation du L. C. R. ne montre pas d'éléments mycotiques.

La culture sur milieu de Sabouraud a été pratiquée ; malheureusement, elle fut égarée (par suite d'une malencontreuse crise appendiculaire qui affecta la laborantine).

L'intradermo-réaction à la toxoplasmine est négative.

La réaction de déviation du complément pour la toxoplasmosé est négative pour l'enfant et pour la mère (D^r GARIN).

Cependant l'enfant est soumise au traitement pénicilline-streptomycine à dose de 1 million de pénicilline par jour et de 1 gr. de streptomycine, plus troméxane, à raison d'un comprimé, puis trois quarts de comprimé, puis un demi-comprimé par jour, cela pendant une dizaine de jours.

Mis à part un mouvement fébrile du 10 au 16 janvier 1954, la température de l'enfant restera sensiblement normale. Le 25 janvier, on arrête le traitement antibiotique et anticoagulant. Le L. C. R. montre alors trois éléments, un sucre à 0,76, une albumine à 0,40. L'état de l'enfant reste inchangé, elle est en agitation permanente avec mouvements athétosiformes.

La réaction de Hirst est négative. La réaction de déviation du complément avec l'antigène de la chorio-méningite lymphocytaire est négative.

Le 2 février 1954, un nouvel E. E. G., pris cette fois dans de bonnes conditions, montre un rythme très infra-volté, mal formé, constitué par des ondulations plates à un ou

deux centièmes de seconde, sur lequel s'amorcent quelquefois des rythmes plus rapides. On constate l'existence de quelques bouffées de pointes diffuses, bilatérales. En conclusion, le tracé est d'interprétation difficile, il est amélioré par rapport au précédent, mais il persiste des bouffées de pointes traduisant un processus irritatif diffus (D^r FOURNET).

L'enfant est soumise à des séances de radiothérapie cérébrale, qui ne modifient pas la scène clinique. Peu à peu, la dénutrition s'installe, car l'alimentation est très difficile. Le 24 février, pour la première fois, l'examen montre l'existence d'un gros foie et d'une rate nettement perçue ; la radio pulmonaire révèle une ombre peu homogène latéro-médiastinale droite.

Parallèlement, le L. C. R. comporte moins d'un élément, le sucre est à 1,26, l'albumine à 0 gr. 20. Le 27 février 1954, décès.

VÉRIFICATION.

Dans la région temporo-frontale, des deux côtés, le cerveau est recouvert d'un œdème gélatineux important, d'une épaisseur de près d'un demi-centimètre. L'examen anatomique macroscopique et microscopique de l'encéphale, pratiqué par le Prof. agrégé P.-F. GIRARD, donne les résultats suivants :

1° La lumière du sinus longitudinal supérieur est totalement oblitérée par un thrombus parfaitement organisé : on trouve à l'intérieur du thrombus des néo-vaisseaux, quelques flaqes hémorragiques, une infiltration œdémateuse et une infiltration par des pigments ocres. On ne trouve pas d'éléments mycotiques à l'intérieur du thrombus, mais peut-être quelques-uns dans les lacs sanguins. Il n'y a en tous cas aucune réaction inflammatoire au niveau du sinus (photo 6).

2° L'examen macroscopique du cerveau montre une atrophie considérable des hémisphères, prédominant au niveau des lobes frontaux dont l'épaisseur est réduite à un demi-centimètre, donnant au cerveau un aspect en casquette de jockey (photos 1, 2). Cette atrophie s'accompagne d'une hyperplasie arachnoïdienne de la leptoméninge sans adhérence avec la dure-mère. L'arachnoïde apparaît blanchie, épaissie, sans élément kystique apparent, mais avec une vas-

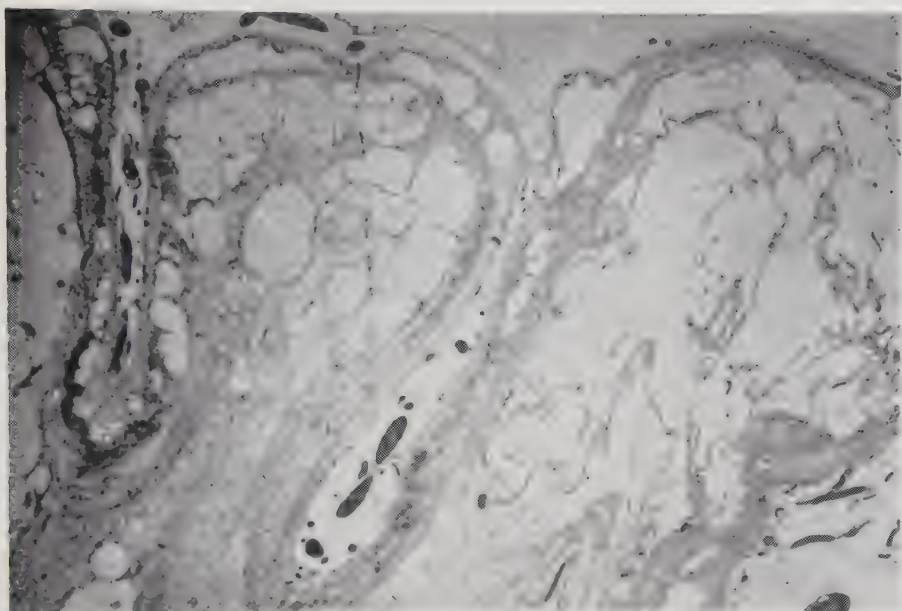


PHOTO 5. — Aspect microscopique de la pie-mère et du cortex. On comprend, en voyant les pertes de substance, que l'agent des toruloses fut appelé initialement *Torula histolytica*.



PHOTO 6. — Le sinus longitudinal supérieur thrombosé.

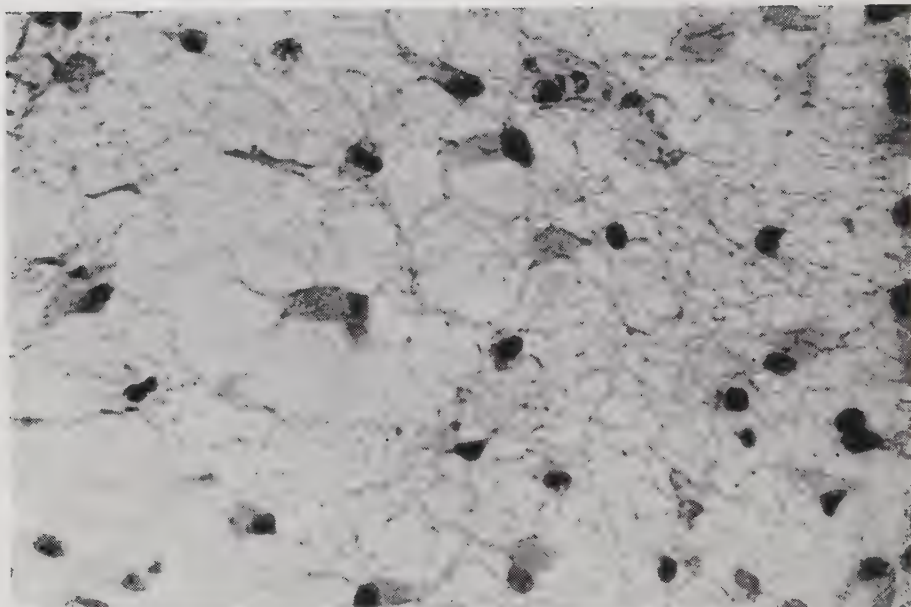


PHOTO 7. — Gliose astrocytaire protoplasmique et fibrillaire dans la région frontale. Disparition de tous les éléments ganglionnaires.

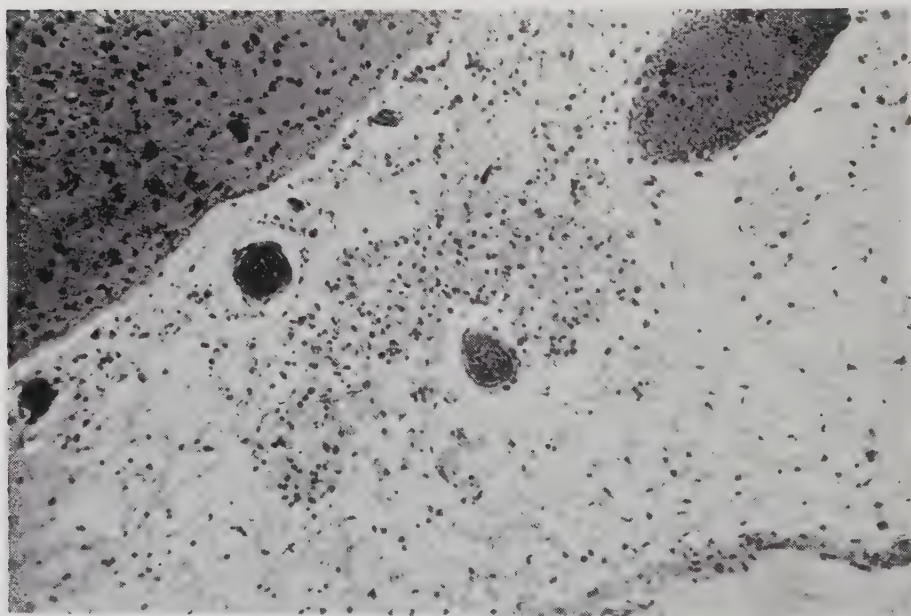


PHOTO 8. — Réaction macrophagique au niveau de l'arachnoïde.

cularisation veineuse, considérablement réduite lorsqu'on compare avec la partie postérieure du cerveau. Sur une coupe horizontale de l'hémisphère (photo 3), on constate que toute l'écorce cérébrale dans la moitié antérieure est transformée en tissu spongieux avec aspect polykystique dû à l'existence de formations kystiques dans toutes les dimensions séparées par de minces cloisons et contenant un liquide légèrement verdâtre. La substance blanche est au contraire conservée relativement. Les noyaux gris centraux ont un aspect normal ; le tronc cérébral, le cervelet présentent des lésions d'arachnoïdite plus discrètes, sans altérations apparentes du parenchyme nerveux.

3° A l'examen microscopique, on constate d'importantes lésions d'arachnoïdite adhésive hyperplasique ou une infiltration cellulaire de type lymphocytaire assez discrète et avec d'importants éléments macrophagiques (photo 8). On ne trouve d'ailleurs pas d'éléments mycotiques nets dans la leptoméninge. L'écorce cérébrale a, dans la région frontale, presque entièrement disparue. On ne retrouve pas d'éléments ganglionnaires, mais une gliose avec astrocytes protoplasmiques et fibrillaires très importants (photo 7). L'écorce est transformée en dentelle formée d'éléments kystiformes et sans revêtement cellulaire (photo 5). Mais surtout, on trouve à une certaine distance de la surface du cerveau une ligne ininterrompue de tissu de granulations bourré d'éléments mycotiques. Ceux-ci se présentent sous la forme d'éléments arrondis mesurant de 8 à 12 μ . de diamètre, de taille irrégulière, semblant se reproduire par bourgeonnement, mais non sur le type fumagoïde. Ces éléments présentent une paroi épaisse, de couleur brun verdâtre fuligineux. Le contenu semble présenter des enclaves vasculaires. Il semble s'agir d'un élément levuriforme, appartenant au genre *Torula* (photo 9).

4° Le poumon présente macroscopiquement des lésions nodulaires dans le lobe supérieur et moyen droit avec des bulles d'emphysème. Ces lésions sont de type broncho-pneumonique d'allure banale et en confluent jamais en grosses masses, ni en forme de cavité. Au point de vue microscopique, les fragments envoyés sont du poumon tantôt sub-

normal, tantôt denses avec hépatisation rouge, fibrine dans les alvéoles, tantôt avec des aspects remplis évoquant la gangrène ou la broncho-pneumonie (photo 10) (D^r PLAUCHU). Les coupes ont été montrées au D^r COUDERT qui affirme l'existence d'éléments levuriformes de type *Torula*. Comme dans le cerveau, il ne saurait être question du *Cryptococcus neoformans*, dont les éléments ne sont jamais colorés.

Ainsi, il semble bien que l'on ait été en présence d'une méningo-encéphalite à *Torula stricto sensu*.

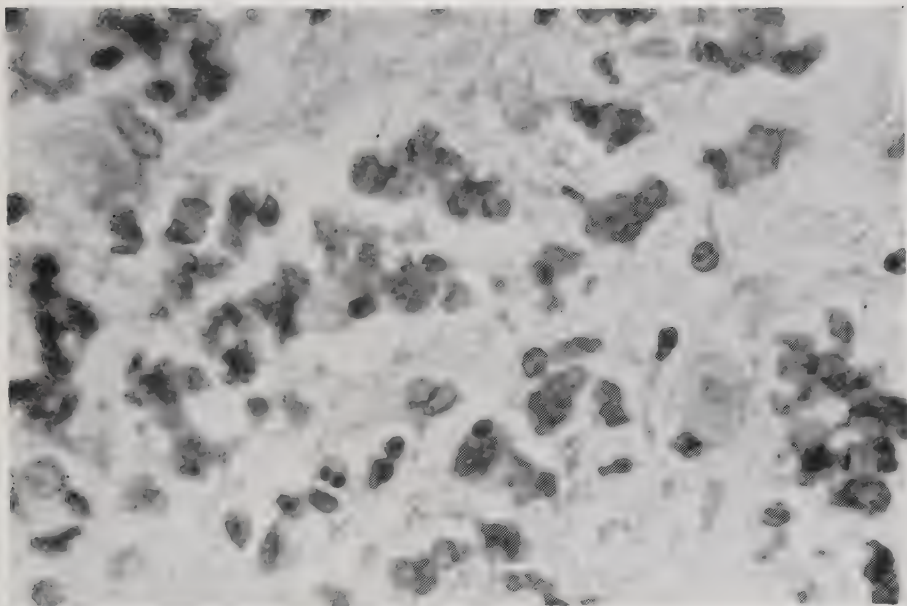


PHOTO 9. — A un fort grossissement, les levures apparaissent rondes et très sombres. Il n'a pas été fait de coloration spéciale pour capsule. Celle-ci n'est donc pas très nette.

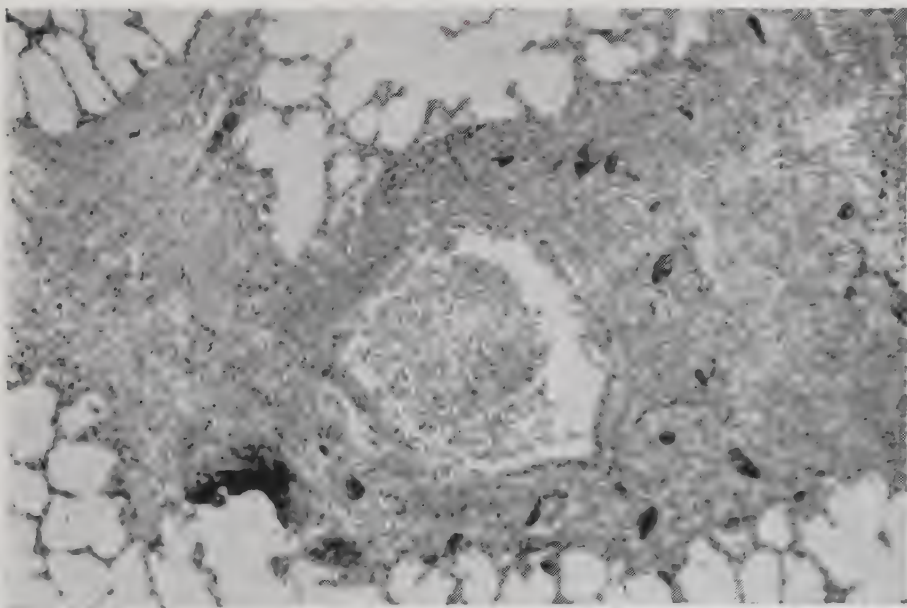


PHOTO 10. — Au niveau du poumon, lésions d'hépatisation au sein desquelles il a été vu des levures. La coupe intéresse une bronchiole en partie obstruée.

CHAPITRE IX

LES TORULOSES A "TORULA STRICTO SENSU"

En dehors de notre observation, deux autres observations ont été rapportées dans la littérature.

— Celle de GARCIN et collaborateurs, 1949, concerne un homme de 32 ans. Le début de l'évolution de la mycose cérébrale fut fébrile avec céphalées persistantes, vertiges, puis apparut une hémiparésie droite transitoire avec œdème papillaire, ayant fait craindre un abcès du cerveau. Deux ventriculographies négatives ayant permis d'éliminer ce diagnostic, les grosses anomalies (hyperalbuminose, hypercytose) du L. C. R. amicrobien prélevé à plusieurs reprises, au cours d'un syndrome méningé subaigu, restèrent inexplicées. L'évolution se fit vers une cachexie progressive et la mort survint au bout de neuf mois. Dans les dernières semaines, une troisième ventriculographie montra une dilatation ventriculaire marquée.

A l'autopsie, la base du cerveau était le siège d'une infiltration méningée diffuse étendue du chiasma à la face antérieure du bulbe, consistant histologiquement en tissu de granulation avec cellules géantes.

L'examen microscopique devait faire, de plus, la preuve de l'origine mycosique de l'affection.

L'aspect était celui d'une méningite tuberculeuse sub-aiguë. Les vaisseaux très altérés étaient infiltrés au niveau des trois tuniques. L'épendyme était remplacé par un tissu de granulation. Dans le parenchyme, des nodules granulomateux, quelques-uns en voie de caséification, étaient constitués par une infiltration granulomateuse entourée d'une réaction gliale et micro-gliale importante.

Dans toutes ces lésions, on pouvait voir de nombreux filaments mycéliens cloisonnés, groupés en amas avec par endroits seulement des spores. La culture n'ayant pas été faite, le diagnostic de l'espèce en cause n'est basé que sur ses caractères morphologiques.

Le mycélium cloisonné, d'une largeur de 8 à 10 μ , avec une cloison tous les 40 microns, est ramifié, sauf dans ses stades précoces.

Les spores sont intéressantes à considérer : les unes, ovalaires ou sphériques, d'un diamètre de 15 μ environ, fortement colorées, à paroi mince, font penser à des chlamydo-spores intercalaires ou terminales. Mais d'autres, remplies de grains de pigments noirs ou bruns verts, sont plus volumineuses. La présence de ces pigments a permis de classer le champignon. Pour M. LANGERON, il appartient à la famille des *Dématières* et au germe *Torula* qui est entièrement différent de la famille des *Torulopsidacées* responsables des toruloses.

Seuls certains *Aspergillus* ou *Rhinotrichum* (ou *Sporotrichum*) sont quelquefois pigmentés. Mais outre leur

rareté, les autres caractères du champignon ne permettaient pas de le ranger dans un de ces deux groupes.

— Un autre cas de mycose cérébro-méningée paraissant bien être dû à un germe très voisin sinon identique : champignon à pigments bruns, mycélium cloisonné, a été rapporté par C. BONNE, G. BROS et W.-J.-C. VERHAART, 1948, et est cité par ARNAU. L'histoire clinique est en tous points semblable à celle que rapportent GARCIN et collaborateurs.

CHAPITRE X

TRAITEMENT DE LA TORULOSE MÉNINGÉE

Il est resté jusqu'ici décevant et ceci tient dans le fait que le parasite se développe à l'abri d'un énorme matériel capsulaire. On peut penser aussi, ainsi que nous l'avons déjà exprimé, que les conditions de son développement exigent une certaine débilité de l'organisme humain, qui expliquerait la faible réaction de ce dernier autour des lésions. L'hôte paraît lui-même sans défense, ainsi qu'en témoigne la constatation d'absence de réactions sérologiques immunitaires, pour la plupart des auteurs.

Les sulfamides, la pénicilline, la streptomycine vantée par BECK et HUNTZ (1948), sont sans effet sur le cours de la méningite, ainsi qu'il est mentionné dans la majorité des publications.

ROBERTSON cependant a eu un heureux résultat à l'aide d'une pénicillothérapie intensive intramusculaire et intrarachidienne (100.000 U.) poursuivie plus de quatre semaines. Son malade était guéri et en bon état quatorze mois après le début de sa cryptococcose méningée.

L'iodure de potassium *per os*, souvent employé, a fait croire à des succès thérapeutiques, mais bien sou-

vent le recul n'est pas suffisant pour affirmer la guérison d'une maladie, qui présente fréquemment des rémissions. DURAND, de Tunis, guérit cliniquement et normalisa le L. C. R. de son malade, par une cure de plus de trois mois d'iodure de potassium, une cuillerée à soupe six fois par jour. La majorité des auteurs, cependant, dénie à ce médicament tout effet.

Du fait que le parasite meurt à la température de 40°, la pyrétothérapie fut employée, mais elle est de manière délicat et ne semble pas avoir donné les succès espérés. D'ailleurs, les cas de méningite les plus sévères sont ceux où la température est élevée, et ceci est retrouvé dans l'expérimentation sur l'animal (DURAND).

Nous ne parlerons pas d'autres moyens thérapeutiques qui furent employés et qui se révélèrent décevants. Nous ne citerons pour exemple que les tentatives d'alcalinisation du milieu, que le champignon supporterait mal.

Les médicaments les plus efficaces semblent les plus récents ; parmi eux : l'actidione extraite du *Streptomyces griseus*. WILSON et ses collaborateurs en ont rapporté l'expérimentation en 1952. Selon eux, l'actidione ou cycloheximide peut être employée par voie intraveineuse, intramusculaire, à la dose de 20 à 40 mgr. par jour. Ils ont stérilisé le L. C. R. d'un malade dont la souche était sensible *in vitro*, et se sont aperçus que la dose de 20 mgr. d'actidione par voie intrarachidienne est toxique.

ALÁJOUANINE employa ce produit pour le traitement de son malade atteint d'un torulome de la queue de cheval, à la dose de 20 à 30 mgr. par jour, par injections de 5 mgr., intrarachidienne et intramusculaire. La souche;

après passage sur la souris, était insensible aux divers antibiotiques et sensible à l'actidione, à la concentration de 0 γ 5 par centimètre cube. On ne sait pas cependant si le malade a présenté une rechute.

CARTON et MOUNT rapportent un échec de l'actidione sur un de leurs malades. Ce dernier présentait un syndrome de la fosse cérébrale postérieure. L'exploration ne montra que des lésions diffuses du cervelet. Elle permit une biopsie et ainsi le diagnostic de cryptococcose. Un traitement intramusculaire, intraventriculaire et intrarachidien d'actidione n'enraya pas l'évolution mortelle.

Selon KLIGMAN et WEIDMAN, dans un étude publiée en 1949, l'actidione serait sans effet appréciable *in vivo* sur le *Cryptococcus*. En 1953, ce même KLIGMAN et LEWIS ont isolé un nouvel antibiotique encore mal défini chimiquement et non spécialisé : la candicidine, qui posséderait un effet protecteur partiel sur la torulose et l'histoplasmosse de la souris.

In vitro, elle inhibe la pousse du *Cryptococcus neoformans* à la dose de 1 μg./ml. et celle de l'*Hormodendrum pedrosoï*, avec une concentration de 10 μg./ml., fait intéressant à rapporter, car l'*Hormodendrum pedrosoï* est une levure voisine des *Torula*.

Ainsi, l'espoir de nouvelles médications antibiotiques reste tout à fait justifié. L'actidione, la candicidine, d'autres substances, d'origine fongique, encore à l'étude expérimentale aux U. S. A., permettront sans doute d'améliorer le pronostic de la cryptococcose.

CONCLUSIONS

1° L'agent habituel de la torulose humaine est un champignon levuriforme du groupe des *Mucédinées* : le *Cryptococcus neoformans*, et la maladie plus volontiers désormais dénommée la *cryptococcose*.

2° La maladie se traduit le plus souvent par une méningo-encéphalite d'évolution subaiguë ou chronique. Elle revêt parfois le type d'une tumeur nerveuse localisée, cérébrale ou médullaire. Plus rarement, sont réalisées des localisations pulmonaires ou autres diverses. Bien entendu, toutes les associations sont possibles.

3° Une observation anatomo-clinique est présentée où le tableau schématique était réalisé d'une cryptococcose sous la forme d'une méningo-encéphalite subaiguë et où il s'agissait en réalité d'une torulose à *Torula stricto sensu* du groupe des *Dématières*.

4° Le diagnostic relève avant tout de l'examen du L. C. R. Encore faut-il qu'il soit orienté et que soient demandées la recherche des levures après coloration à l'encre de Chine, la mise en culture sur milieu de Sabouraud et l'inoculation à la souris par voie intrapéritonéale.

Plus accessoirement et en cas de localisation pulmonaire, le diagnostic s'effectuera par recherches mycologiques sur l'expectoration.

5° Le traitement médical de l'affection était jusque-là très décevant. Des recherches récentes permettent d'envisager que la candididine pourra constituer une arme de quelque efficacité. Mais ces recherches restent encore purement expérimentales.

Le Président de la Thèse,

G. WERTHEIMER.

Vu :

Le Doyen,

H. HERMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 20 novembre 1954.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- ALAJOUANINE (Th.), HOUDART (R.) et DROUHET (E.). — Les formes chirurgicales spinales de la torulose. Torulome de la queue de cheval. *Rev. Neurol.*, 1953, **88**, 3, 153.
- ATTAL (Cl.). — Mycoses cérébro-méningées. *Ann. de Méd.*, 1950, 444-494.
- BECK (E.-M.) et VOYLES (G.). — Infection from *Torula histolytica*. *Arch. of. Int. Med.*, Chicago, 1946, **77**, 504-525.
- BEESON (P.-B.). — Cryptococcal meningitis of nearly 16 years duration. In : A. M. A. *Archives of Internat. Medicine*, Chicago, 1952 May, **89**, 797-801.
- BERK (M.) and GERSTL (B.). — Torulosis (Cryptococcosis) producing a solitary pulmonary lesion. *The J. Am. Med. Assoc.* 1952, **149**, 1310-1312.
- BINFORD (Ch.). — Torulosis of the central nervous system. Review of recent literature and report of a case. *Am. J. Clin. Path.*, 1941, **11**, 242-251.
- BLATTNER (R.-J.). — *Torula* meningo-encephalitis. *The J. of Ped.*, 1950, **37**, 807.
- BOWMAN (H.-E.) and RITCHEY (J.-O.). — Cryptococcosis (Torulosis) involving the brain, adrenal and prostat. *The Journal of Urology*, 1954, **71**, 11, 373.
- BRUMPT. — Précis de Parasitologie, 1950, 6^{me} édition.
- BUSHER, SCHERER et THOMAS. — La méningite à *Torula*. (Contribution à l'étude des localisations nerveuses des infections à pseudo-levures). *Revue Neurologique*, 1938, **70**, 2, 149-168.
- CARTON (C.-A.) et MOUNT (C.-A.). — Neurosurgical aspects of Cryptococcosis. *J. Neurosurgery*, mars 1951, **8**, 143-156.
- CHING-TUNG-LIU. — Intracerebral cryptococcal granuloma. Case report. *J. Neurosurgery*, nov. 1953, **10**, 6, 686-689.
- COOK (Albert-W.). — Cryptococcus (torula) meningitis. In : *J. of the American Medical Association*, 1951, **146**, 12, 1105-1107.
- DEBRÉ (R.), LAMY (M.), LEBLOIS (Ch.), MICK (J.), M^{lle} GRUMBACH et NORMAND (F.). — Sur la torulose. Etude clinique et expérimentale. (A propos d'un cas observé chez un enfant atteint de lymphogranulomatose maligne). *Annales Pédiatriques*, 1947, **168**, 1, 1 ; *Bull. Acad. Méd.*, 1946, **130**, 443-449.

- DROUHET (E.) et SEGRETAIN (G.). — Biologie et pouvoir pathogène de *Torulopsis neoformans* (*Torula histolytica*). *Rev. Path. Comp. et Hygiène Gen.*, 1950, **50**, 614, 37-44.
- DUFOURT (A.) et BRUN (J.). — Recherche sur la présence du germe tuberculeux dans des cas de lymphogranulomatose maligne. *J. Méd. Lyon*, 1934, **15**, 461-464.
- GARCIN-MARTIN, BERTRAND, GRUMER et TOURNEUR. — Mycose méningo-épendymaire. *La Presse Médicale*, 1949, **81**, 1201-1204.
- GERMAIN (A.) et MORVAN (A.). — A propos du diagnostic de rhumatisme cérébral. Méningo-encéphalite aiguë à *Torulopsis histolytica*. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp.*, 4 février 1938, 231-234.
- GLOBUS (J.), GANG (K.) and BERGMAN (P.). — *Torula* meningo-encephalitis. *J. of Neuropath. and Exper. Neuropath.*, 1951, **10**, 208.
- GREENING (R.-R.) and MENVILLE (L.-J.). — Röntgen findings in torulosis. *Radiology*, 1947, **48**, 4, 381-388.
- KLIGMAN (A.-M.) and FLORENCE (S.-Lewis). — In vitro and in vivo activity of candicidin on pathogenic fungi. *Proceeding of the Soc. of Rech. Exper. Bio. and Med.*, 1953, **82**, 3, 399-404.
- LANGERON. — Précis de Mycologie. Masson, édition 1952.
- LAPORTE (A.), HOUDART (R.), CALDERA (R.) et MANIGAND (G.). — La méningite à « *Cryptococcus neoformans* ». Un nouveau cas d'évolution rapide. *La Presse Médicale*, 1954, **62**, 3, 44-47.
- LEOPOLD (S.-S.). — Pulmonary moniliasis and cryptococcal osteomyelitis in the same patient. *The Medical Clinics of North America*, 1953, W.-B. Saunders Comp., 1737-1746.
- LINDEN (I.-H.) and STEFFEN (C.-H.-G.). — Pulmonary cryptococcosis. *American Revue of Tuberculosis*, 1954, **69**, 1, 116-120.
- LINELL (F.), MAGHUSSEN (B.) and MORDEN, (A.), LUND and MALMO-SWEDEN. — Cryptococcosis. *Acta Dermato-venereologica*, 1953, **33**, 1-2, 103-122.
- MALMROS (R.) et MUNCH PETERSON (C.-J.). — A case of granulomatous torulosis in the brain. *Acta Psych. et Neurol. Scandinavia*, 1951, **26**, 2, 191-197.
- MEDVEDEFF (M.). — Torulose méningée. Thèse Lyon, 1941-42, n° 72.
- MOSBERG (W.-H.) Jr. et COURTOIS (G.). — Torulose du système nerveux central ; acquisitions récentes. In : *L'Encéphale Paris*, 1951, **40**, 562-576.
- MOSBERG (W.-H.) et ARNOLD (J.-C.). — Torulosis of the central nervous system : review of literature and report of the cases. *Ann. of Int. Med.*, 1950, **32**, 6, 1153-1183.
- PADBERG (F.) and MARTIN (J.). — Torulosis of the brain. A case report. *J. of Neurosurg.*, 1952, **9**, 307-309.

- RAULT (J.). — Contribution à l'étude de la torulose méningée. Thèse Bordeaux 1950-51, n° 117.
- REILLY, EMMETT (B.-M.-D) and EL ARTMAN (M.-D.). — Cryptococcus. *Arch. Intern. Med.*, 1948, **81**, 1-8.
- ROANTREE (W.-B.) and DUNKERLEY (G.-E.). — Meningo-encephalitis due to *Cryptococcus neoformans*. *The Lancet*, 1952, n° 6722, 1274-1278.
- ROBERTSON (H.-C.) and MOSELEY (W.). — *Cryptococcus meningitis*. Report of case with survival after 14 months. *Ann. of Inter. Med.*, 1952, **36**, 1538-1540.
- ROGER (H.), POURSIÈRES (Y.), PÉTOT et TEMPER. — Etude anatomo-clinique d'une méningo-encéphalite à *Torula* à forme d'H. I. C. aiguë. *Revue Neurol.*, 1942, **74**, 333.
- SCHPEL (J.-A.) et CARSIJENS (F.-W.). — Een geval van torulosis met localisatie in de longen. *Nederl. tijdschrift voor Geneesk.*, 1953, **4**, 42.
- SOYSAL, SEVKET SALIH, UNAT EKREINKADRI et TAHSINOGLU MELCH. — Un cas de cryptococcose. In : *Archives Françaises de Pédiatrie Paris*, 1954, **11**, 3, 246-260.
- STIJENS (J.) et RAPER (P.). — Un cas de méningite à *Torulopsis* au Congo belge. *Ann. de la Soc. Belge de Méd. Tropicale*, 1953, **33**, 5, 483-486.
- VANDEPITTE (J.), COLAERT et LIÉGEOIS (A.). — Leptoméningite aiguë à *Cryptococcus neoformans*. Deuxième observation congolaise. *Ann. de la Soc. Belge de Méd. Tropicale*, 1953, **33**, 5, 503-509.
- WILSON (H.-M.) et DURYEA. — *Cryptococcus meningitis* (Torulosis). Treated with a new antibiotic : actidione. *A. M. A. Arch. Neur. Psych.*, oct. 1951, **66**, 470-480.
-

TABLE DES MATIÈRES

HISTORIQUE	11
CHAPITRE PREMIER. — L'agent pathogène.....	17
CHAPITRE II. — Les lésions anatomiques déterminées.....	25
CHAPITRE III. — Les tableaux cliniques de la maladie.....	29
CHAPITRE IV. — Coexistence de la maladie de Hodgkin et de la torulose	43
CHAPITRE V. — Les éléments du diagnostic.....	49
CHAPITRE VI. — Diagnostic différentiel.....	55
CHAPITRE VII. — L'avenir de l'affection.....	57
CHAPITRE VIII. — Méningo-encéphalite à <i>Torula</i> chez un nour- risson	61
CHAPITRE IX. — Les toruloses à <i>Torula stricto sensu</i>	67
CHAPITRE X. — Traitement de la torulose méningée.....	71
CONCLUSIONS	75
BIBLIOGRAPHIE	77

